ORSAY

N° d'ordre : 546

THÈSE

PRESENTEE

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD – CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR INGENIEUR

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

PAR

Dominique REFFET

Sujet de la thèse :

SYNTHESES D'ACIDES AMINES N-ACYLES PAR AMIDO-CARBONYLATION D'ALDEHYDES. EXTENSIONS A D'AUTRES SUBSTRATS

Soutenue le 9 juillet 1982 devant la Commission d'examen

MM. KAGAN — *Président*

PETIT

CHAUVIN

STERN

UNIV.
LOUVAIN
BIBL.

Réf. I.F.P. 30 399

ORSAY

N° d'ordre : 546

THÈSE

PRESENTEE

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD – CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR INGENIEUR

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

PAR

Dominique REFFET

Sujet de la thèse :

SYNTHESES D'ACIDES AMINES N-ACYLES PAR AMIDO-CARBONYLATION D'ALDEHYDES. EXTENSIONS A D'AUTRES SUBSTRATS

Soutenue le 9 juillet 1982 devant la Commission d'examen

MM. KAGAN — *Président*

PETIT

CHAUVIN

STERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547321_0007

ABSTRACT :

Synthesis of N-acyl-α-aminoacids by amido-carbonylation of aldehydes. Extensions towards other substrates.

Some aspects of that cobalt-catalysed carbonylation such as aldehyde and amide structures and operating conditions have been studied. The best results are obtained from aliphatic aldehydes and primary aliphatic amides. Formaldehyde leads to N-acyl iminodiacetic derivatives in good yields.

Using equimolecular amounts of olefins and amides in the presence of a cobalt catalyst, carbonylation affords a mixture of linear and branched N-acyl-α-aminoacids by adding a glycin-group to the olefins. In same conditions most of the functionnal olefins give correspondant α-aminoacid derivatives.

In the same manner, carbonylation of oxygenated substrates in presence of amides has been studied. N-acyl-α-aminoacids are obtained from ortho esters, epoxydes, acetals and ketals.

A ma femme

J'adresse mes remerciements respectueux à Monsieur le Professeur KAGAN pour la confiance qu'il m'a témoignée en acceptant la responsabilité de cette thèse et la présidence de ce Jury.

Que Monsieur F. PETIT, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille soit vivement remercié de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail, ainsi que de sa participation au Jury de cette thèse.

Je prie Messieurs Y. CHAUVIN et R. STERN de trouver ici l'expression de ma plus vive reconnaissance pour leur participation au Jury, et qu'ils soient également remerciés, ainsi que Monsieur D. COMMEREUC, pour tous les conseils qu'ils m'ont prodigués et qui m'ont permis de réaliser ce travail.

Que mes camarades de laboratoire, et plus particulièrement Monsieur A. HIRSCHAUER, reçoivent ma plus vive gratitude pour leur aide et la sympathie qu'ils m'ont témoignée.

La présente recherche a été effectuée dans les laboratoires de l'INSTITUT FRANCAIS DU PETROLE et je tiens à exprimer mes sincères remerciements à cet organisme.

SOMMAIRE

Pages

INTRODUCTION 1

1ère PARTIE : LA REACTION D'AMIDO-CARBONYLATION DES ALDEHYDES 4

Bibliographie 4

Introduction 7

Résultats et discussion 9

I - Effet de l'environnement du groupement aldéhydique sur l'amido-carbonylation des aldéhydes 9

I.1. Aldéhydes aliphatiques 9
I.2. Aldéhydes aromatiques 12
I.3. Aldéhydes particuliers 12
I.4. Conclusion 13

II - Effet de la nature de l'amide sur l'amido-carbonylation des aldéhydes 13

III - Effet de la composition du gaz de synthèse sur l'amido-carbonylation des aldéhydes 15

IV - Effet du rapport des réactifs et de la présence d'eau sur l'amido-carbonylation des aldéhydes 18

IV.1. Réactions amide - aldéhyde 18
IV.2. Effet du rapport amide / aldéhyde 19
IV.3. Effet d'un apport d'eau 19

V - Etude de l'amido-carbonylation du formol 22

V.1. Effet de la température de réaction 22

V.2. Effet de la composition du mélange initial.. 24

- Rapport formol / amide 24
- Rapport eau / amide 24
- conclusion 24

./.

Pages

V.3. Effet de la composition du gaz de synthèse 27

V.4. Effet de différents amides sur l'amido-carbonylation du formol 27

V.4.1. Amides primaires 27
V.4.2. Amides secondaires 30

V.5. Discussion et perspectives..... 30

VI - Aspects mécanistiques..... 33

VI.1. Schéma proposé par WAKAMATSU 33
VI.2. Résultats et discussion 33

Conclusion 39

2ème PARTIE : GLYCINATION D'OLEFINES 40

Introduction 40

Bibliographie 41

Résultats et discussion 43

I - Glycination d'oléfines simples 43

II - Structure des produits obtenus par glycination d'oléfines 43

III - Recherche de solvant pour la glycination des oléfines 47

IV - Etude des conditions opératoires 49

IV.1. Influence du rapport CO/H_2 49
IV.2. Effet du rapport oléfine / amide 51

V - Influence de ligands sur la glycination des oléfines 51

VI - Glycination d'oléfines fonctionnelles 53

VI.1. Ethyl vinyl éther 54
VI.2. Acétate de vinyle 54
VI.3. Acétate d'allyle 55
VI.4. Acrylonitrile 56

Pages

VI.5. Cyanure d'allyle 56
VI.6. Remarques 57

Conclusion 58

3ème PARTIE : AUTRES REACTIONS DE GLYCINATION 59

Introduction 59

Bibliographie 60

Résultats et discussion 63

I - Glycination d'alcools et éthers 63
II - Glycination d'ortho esters 65
III - Glycination d'époxydes 65
IV - Glycination d'acétals 69
V - Glycination de cétals 71
VI - Carbonylation d'amides insaturés 72

Conclusion 77

CONCLUSION et PERSPECTIVES 78

BIBLIOGRAPHIE 79

PARTIE EXPERIMENTALE 81

Bibliographie 130

ANNEXE : répertoire et structures 131

INTRODUCTION

Parmi les réactions de carbonylation, une des plus anciennes est l'hydroformylation ou réaction " oxo " découverte par ROELEN en 1938. Cette réaction consiste à additionner l'oxyde de carbone et l'hydrogène sur une double liaison oléfinique en présence d'un catalyseur homogène, pour former un composé comportant un carbone de plus :

$$\geq C = C \leq + H_2 + CO \xrightarrow{\text{catalyseur}} H - \underset{|}{\overset{|}{C}} - \underset{|}{\overset{|}{C}} - CHO$$

Les oléfines mises en oeuvre sont essentiellement le propylène (75 %) issu du craquage de coupes pétrolières et des oligomères d'éthylène (25 %). La réaction s'effectue sous pression élevée -8 à 30 MPa- et à des températures comprises entre 100 et 200°C, en présence de catalyseurs solubles, le plus souvent des cobalts carbonyles.

La production mondiale de dérivés basée sur ce procédé est d'environ 5 millions de tonnes par an et semble progresser de 10 à 12 % par an. Les produits recherchés sont principalement les alcools obtenus par hydrogénation des aldéhydes. Parmi les applications de ces alcools " oxo ", nous pouvons citer : solvants, synthèse de plastifiants, constituants de peintures, lubrifiants et détergents.

Les tonnages cités et le grand nombre de brevets et publications indiquent le grand intérêt de cette réaction.

C'est au cours de recherches sur l'hydroformylation de nitriles insaturés, qu'a été mise en évidence une réaction de condensation d'amide et d'oxyde de carbone sur un aldéhyde conduisant à un α-amino-acide N-acylé, selon

$$RCHO + R'CONH_2 + CO \xrightarrow{Co_2(CO)_8} R - \underset{\underset{NHCOR'}{|}}{CH} - CO_2H$$

./.

Les conditions opératoires sont celles de la réaction oxo mais les résultats en diffèrent sur deux points essentiels :

- l'obtention d'un acide en présence d'une forte pression partielle d'hydrogène alors que nous pourrions attendre des produits de réduction par analogie avec l'hydroformylation, la présence de l'hydrogène servant éventuellement à stabiliser l'espèce catalytique ;

- une grande sélectivité en acides α-aminés alors que la plupart des réactions de carbonylation conduit à un mélange d'isomères de position.

Du point de vue synthétique, l'amido-carbonylation des aldéhydes permet d'obtenir en une seule étape un α-amino-acide N-acylé et, de ce fait, pourrait se substituer à la synthèse classique de STRECKER, que nous pouvons résumer ainsi :

$$RCHO + HCN + NH_3 \longrightarrow R - \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} - CN$$

$$\xrightarrow[\text{Acide, Base}]{H_2O} R - \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} - CO_2H + NH_3$$

En dehors de leur rôle biologique essentiel, les α-amino-acides, et en particulier les α-amino-acides possédant une longue chaîne hydrocarbonée lipophile, possèdent des propriétés qui leur permettent de trouver des applications diverses : gélifiants d'hydrocarbures, chélatants de métaux, composés anticorrosion ; leurs propriétés tensioactives et leur aptitude à stabiliser les microémulsions permettent d'envisager leur utilisation dans la récupération assistée du pétrole ou pour introduire de petites quantités d'eau et d'alcool dans les carburants hydrocarbonés classiques.

Le champ d'applications envisagé pour ces produits, met en évidence la nécessité de trouver une synthèse économique basée sur des intermédiaires accessibles.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la réaction d'amido-carbonylation des aldéhydes, pour en déterminer quelques caractères généraux. Cette étude, en plus des traits principaux, nous a permis de mettre en évidence une réactivité particulière du formol.

./.

Puis, en nous basant sur la similitude de conditions opératoires avec la réaction oxo, nous avons envisagé de réaliser la glycination d'oléfines et d'en étudier certains paramètres. Cette réaction, qui réalise simultanément l'hydroformylation et l'amido-carbonylation, a donné des résultats tout à fait positifs.

Enfin, nous avons essayé d'associer, dans le même esprit, l'amido-carbonylation à d'autres réactions de carbonylation plus classiques.

./.

1ère Partie

La réaction d'amido-carbonylation des aldéhydes

1ère Partie

La réaction d'amido-carbonylation des aldéhydes

BIBLIOGRAPHIE

Découverte par WAKAMATSU en 1971 (1, 2, 3), la synthèse d'α-amino-acides N-acylés par amido-carbonylation des aldéhydes n'a été que peu étudiée, en dépit de ses caractéristiques originales, de ses possibilités synthétiques intéressantes et de ses extensions envisageables. La réaction :

$$RCHO + R'CONH_2 + CO \longrightarrow R - \underset{\displaystyle NHCOR'}{\underset{|}{CH}} - COOH$$

catalysée par le cobalt carbonyle et qui se déroule dans les conditions habituelles de la synthèse oxo (110-150°C ; 20 MPa d'un mélange CO/H_2) conduit à de bons rendements au départ d'aldéhydes aliphatiques linéaires et d'amides primaires (plus particulièrement l'acétamide).

Elle présente 2 caractéristiques intéressantes :

- obtention d'un acide (au lieu de l'aldéhyde qu'on serait en droit d'attendre sous pression d'hydrogène) ;

- une excellente sélectivité en α-amino-acides, alors que l'hydroformylation conduit le plus souvent à un mélange de structures.

Pour rendre compte de cette spécificité, on a proposé un schéma de réaction (schéma 1), supposant la formation préalable d'un hemiamidal 1. La réaction entre 1 et l'espèce catalytique permet d'expliquer la sélectivité en dérivé α-aminé et l'hydrolyse préférentielle de 3 la formation d'un acide.

./.

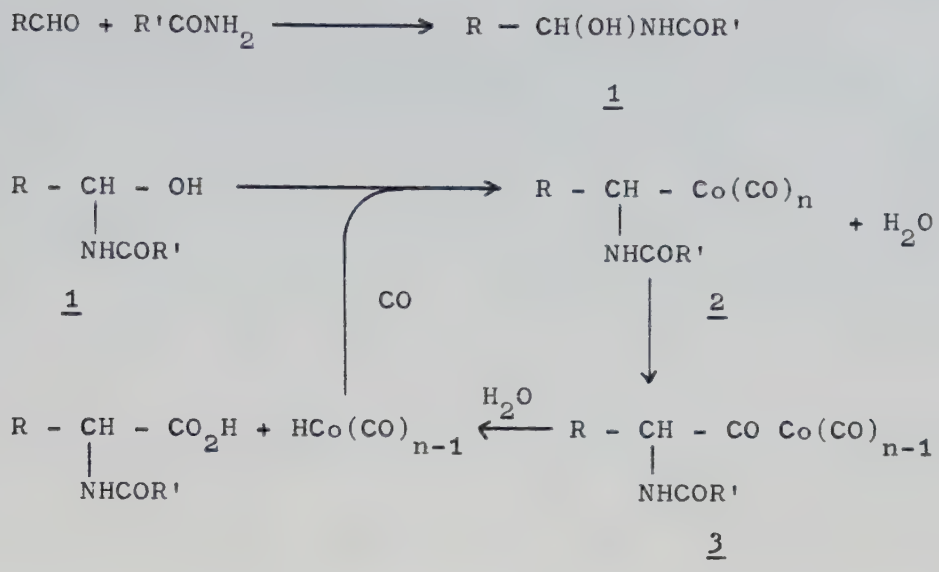


Schéma 1

Des travaux de WAKAMATSU et al., il ressort que :

- les aldéhydes engagés sont aliphatiques et peuvent comporter en α les groupements nitrile, ester ou thio-éther ;

- les amides considérés sont surtout des amides primaires et essentiellement l'acétamide ;

- les solvants les plus utilisés sont le dioxanne et l'acétate d'éthyle. Les pressions de départ à froid sont de 15 MPa de CO et 5 MPa d'H_2 et les températures de réaction varient entre 110 et 150°C ;

- le catalyseur utilisé est $Co_2(CO)_8$.

Cette synthèse peut être rapprochée de celle signalée par d'autres auteurs (4) en 1969 lors d'essais d'hydroformylation de l'allylacétamide 4

$$CH_2 = CH - CH_2 - \underset{4}{NHAc} \xrightarrow[H_2/CO]{Co_2(CO)_8} CH_3 - CH_2 - \underset{CO_2H}{CH} - NHAc \qquad III$$

./.

Dans ce cas également, on obtient un dérivé acide en dépit de la présence d'hydrogène et le composé décrit est α-aminé. Cette synthèse d'acide aminé est spécifique du substrat et du catalyseur utilisé. En effet, en présence d'un catalyseur au rhodium, 4 conduit au mélange d'aldéhydes attendu (5). D'autre part, en présence de $Co_2(CO)_8$, la N,N-diacétyl allylamine conduit elle aussi à un mélange d'aldéhydes (4). La synthèse de la structure III pose le problème de l'origine de l'eau, car III n'est pas isolé directement en tant que tel.

Plus récemment, pendant le déroulement de ce travail, PINO et al. (6) ont publié une étude de quelques aspects de l'amido-carbonylation des aldéhydes. En particulier, ils ont montré que la vitesse de la réaction augmente avec la pression de CO jusqu'à une valeur d'environ 10 MPa, puis décroît, ce qui tend à prouver que des espèces catalytiques insaturées sont impliquées dans la réaction.

D'autre part, ils ont tenté de synthétiser des acides aminés N-acylés présentant un carbone asymétrique en position α . Ils ont envisagé trois approches :

- utiliser un aldéhyde racémique et un amide optiquement actif au niveau de la chaîne alkyle ou dont l'azote est porteur d'une chaîne alkyle présentant une asymétrie. Seul l'amide primaire utilisé conduit à un acide aminé acylé qui, après hydrolyse, s'avère être inactif ;

- utiliser un aldéhyde optiquement actif au niveau du carbone situé en α et un amide racémique. Non seulement, l'acide aminé obtenu est racémique, mais l'aldéhyde non converti est totalement racémisé ;

- effectuer une amido-carbonylation d'aldéhyde en présence d'un ligand chiral. L'acide aminé obtenu est racémique.

Ces essais ont donc tous été négatifs et de ce fait, l'obtention d'acides aminés optiquement actifs par amido-carbonylation ne semble pas possible.

./.

INTRODUCTION

Avant de chercher à étendre le champ d'application de cette réaction, nous nous sommes proposés d'en préciser les limitations et de circonscrire le mécanisme.

Ainsi, nous avons considéré :

- l'effet de l'environnement du groupement aldéhydique ;
- l'effet de la nature de l'amide ;
- l'effet de la composition du gaz de synthèse ;
- l'effet du rapport des réactifs et de la présence d'eau.

Puis le formol présentant un caractère singulier, nous lui avons consacré une étude particulière.

Enfin, nous avons conduit certaines réactions en présence de marqueurs chimiques, à savoir D_2 et D_2O. Nous tenterons de mettre à profit les observations faites pour discuter les schémas réactionnels proposés.

Tableau 1

Amido-carbonylation d'aldéhydes

Aldéhyde	Acétamide / Aldéhyde	T (°C)	CO (MPa)	H_2 (MPa)	Temps (h) (3)	Rdt (%) (4)
Ethanal (1)	1	115	6	5	2,5	65
Propanal (2)	2	95	6	4	3	65
Butanal (2)	1	120	6	6	1,5	77
Pentanal (2)	2	80	11	4	4	80
Pentanal (2)	2	100	6	4	2	86
Néopentanal (1,5)	1	130	6,5	6,5	7	55

Conditions expérimentales

Aldéhyde : 0,1 à 0,15 mole

Solvant : 150 ml ; (1) : Dioxanne ; (2) : Acétate d'éthyle

$Co_2(CO)_8$: 1 g

(3) Le temps de réaction comprend la montée en température et va jusqu'à la fin de l'absorption de gaz ;

(4) Rendement en acides aminés déterminé par CPG après estérification en présence d'un étalon ;

(5) Néopentanal = diméthyl-2,2 propanal

RESULTATS et DISCUSSION

I - EFFET DE L'ENVIRONNEMENT DU GROUPEMENT ALDEHYDIQUE SUR L'AMIDO-CARBONYLATION DES ALDEHYDES

Nous avons mis en oeuvre différents aldéhydes en présence d'acétamide, amide donnant de bons résultats selon la littérature. Les conditions opératoires* sont proches de celles déjà décrites, hormis la pression à froid du gaz de synthèse. En effet, nous avons opéré à une pression totale à froid plus faible de l'ordre de 10 - 13 MPa. Les résultats peuvent être classés suivant la nature de l'aldéhyde.

I.1. Aldéhydes aliphatiques

Dans le tableau 1, sont rassemblés les conditions opératoires et les résultats obtenus.

Les aldéhydes aliphatiques conduisent aux acides aminés N-acylés avec des rendements intéressants et ce, dans des conditions opératoires assez variables. Les temps de réaction semblent indiquer que les aldéhydes réagissent d'autant plus vite qu'ils sont moins encombrés. Pour préciser ce point, nous avons mis en oeuvre un mélange d'aldéhydes linéaire et ramifié en présence d'une quantité équivalente d'acétamide et ce, dans des conditions permettant de suivre l'évolution du mélange réactionnel. Nous avons pu ainsi tracer les courbes [aldéhyde] et [acide aminé] = f(t) pour chacun des aldéhydes (figure 1) et nous avons également établi des bilans successifs (tableau 2).

* Les réactions de carbonylation sont conduites dans un autoclave de 300 ml, possédant une agitation magnétique et une enveloppe chauffante. Le volume de mélange réactionnel est d'environ 150 ml. Le réacteur est pressurisé à température ambiante et n'est repressurisé en régime que lorsque la pression descend en dessous de 9 MPa. Le temps de réaction comprend la période de chauffage et court jusqu'à la fin de l'absorption de gaz. En fin de réaction, la quantité d'acide formé est déterminée par dosage à la soude N/10 en présence de phénol-phtaléine. Le dosage des acides aminés acylés est fait par CPG après estérification d'une fraction du mélange en présence d'un acide aminé N-acylé étalon.

./.

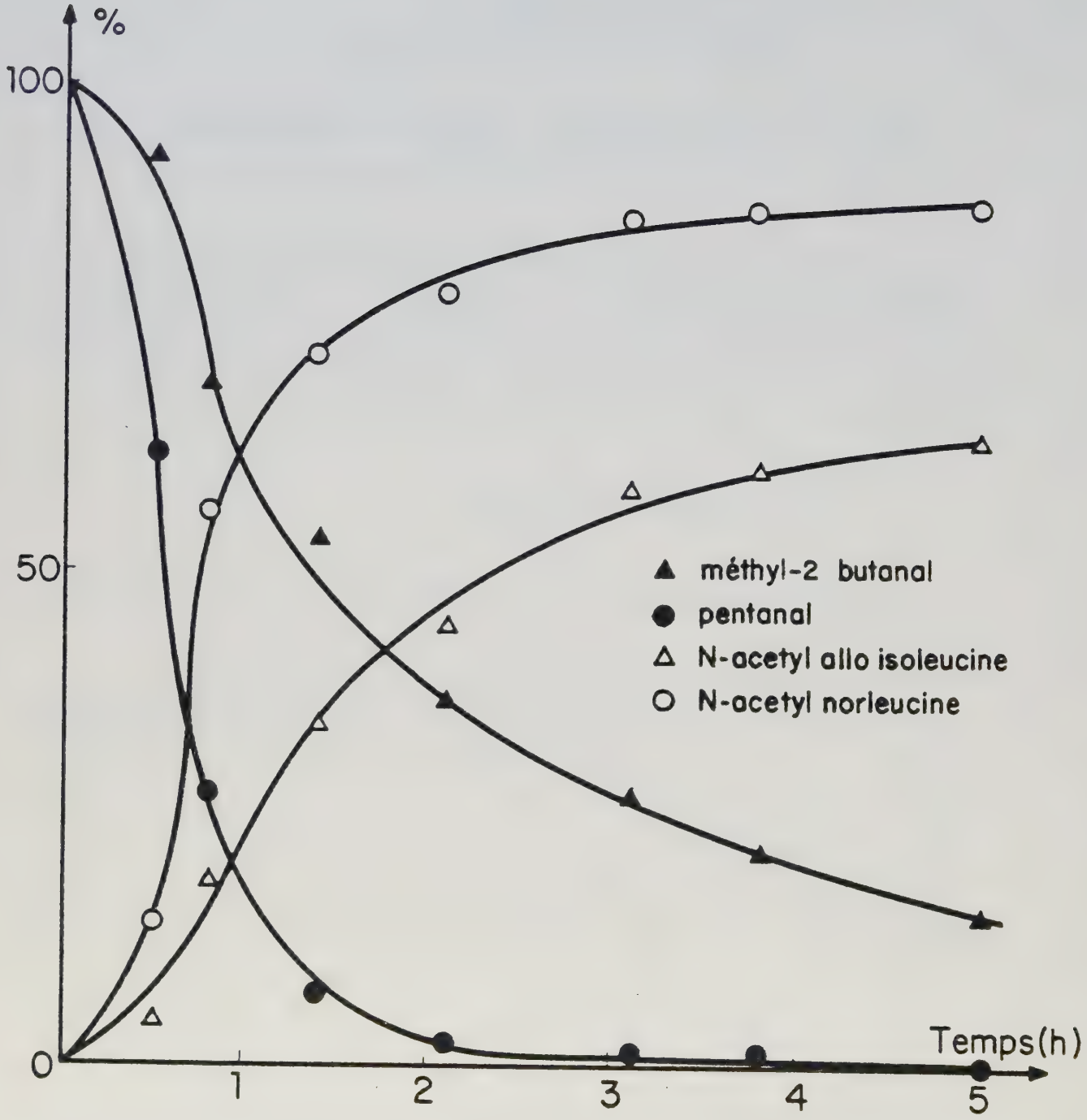


Fig. 1 : Amido-carbonylation simultanée du méthyl-2 butanal et du pentanal ; évolution des produits en fonction du temps.

Tableau 2

Amido-carbonylation du méthyl-2 butanal et du pentanal
Données et bilans intermédiaires

Temps de réaction (heure)	Méthyl-2 butanal		Pentanal		Somme aldéhydes convertis %	Somme Ac.aminés dérivés %	Conversion Acétamide %
	Conversion %	Acide aminé dérivé %	Conversion %	Acide aminé dérivé %			
0,5	8	4	38	14	23	9	12
0,8	31	18	73	56	52	37	46
1,4	47	34	93	72	70	53	56
2,1	64	44	98	78	81	61	67
3,1	73	58	99	86	86	72	73
3,8	79	60	99	86	89	73	77
5	85	63	100	87	92	75	78

Conditions expérimentales

Méthyl-2 butanal : 0,075 mole ; Pentanal : 0,075 mole ; Acétamide : 0,15 mole ; $Co_2(CO)_8$: 0,5 g ; Dioxanne : 130 ml ; Etalons internes : heptane 4 g ; acétyl alanine 6 g ; Pression à froid : 12 MPa ; CO/H_2 : 1:1 ; Température : 100°C.

Nous pouvons remarquer que :

- l'aldéhyde linéaire réagit plus vite que l'aldéhyde ramifié ;

- la disparition des aldéhydes est plus rapide que l'apparition des acides aminés, le décalage étant imputable pour partie à la formation de composés intermédiaires susceptibles de conduire à des amino-acides. En effet, la quantité d'acide aminé linéaire continue d'augmenter alors que la conversion de l'aldéhyde correspondant s'est arrêtée ;

- la réaction cesse avant que les réactifs ne soient totalement consommés, ce qui, dans le cas d'un mélange tel que le nôtre, pénalise le composé le moins réactif -l'aldéhyde ramifié- ;

- le bilan basé sur l'acétamide est satisfaisant alors que celui basé sur les aldéhydes met en évidence des disparitions importantes.

I.2. Aldéhydes aromatiques

WAKAMATSU a remarqué que dans les conditions dans lesquelles il opérait, le benzaldéhyde ne conduisait pas à la formation de l'amino-acide correspondant, mais au produit de réduction :

$$Ph - CHO + AcNH_2 \xrightarrow[Co_2(CO)_8]{CO/H_2} Ph - CH_2 - NH\ Ac \qquad \text{VII}$$

Nous nous sommes placés en présence d'une pression d'hydrogène faible (0,1 MPa) pour tenter de limiter cette réduction gênante. Dans ces conditions, la réaction est très limitée, mais nous avons cependant observé la formation d'une petite quantité de N-acétyl phényl-glycine VIII. La formation de N-benzyl acétamide VII reste prédominante. Une synthèse de VIII par cette voie n'est donc guère envisageable.

I.3. Aldéhydes particuliers

L'amido-carbonylation de l'acide glyoxylique permettrait d'accéder aux composés particulièrement intéressants que sont les dérivés acétamido-maloniques.

Nos différents essais avec l'acide glyoxylique ou un de ses esters n'ont présenté aucune absorption ni conversion d'acétamide notable.

I.4. Conclusion

Nous avons montré que la réaction d'amido-carbonylation est sensible à l'environnement du groupement aldéhydique. Ainsi, les aldéhydes portant un groupement acide carboxylique ou phényle en α ne conduisent pas aux produits attendus. Ces faits sont à rapprocher des anomalies signalées par WAKAMATSU à propos du benzaldéhyde, du furfural et de l'acroléine (1) et par PINO à propos de la désacétoxylation de l'acétoxy-2 propanal au cours de la réaction d'amido-carbonylation. Il est à noter que les aldéhydes comportant un groupement ester, nitrile ou thio-éther en α réagissent normalement (1).

En ce qui concerne les aldéhydes aliphatiques, nous avons montré qu'ils réagissent d'autant plus vite qu'ils sont moins encombrés, sans pour autant que le rendement final en soit affecté. De plus, nous avons réalisé l'amido-carbonylation d'un aldéhyde sans hydrogène en α : le diméthyl-2,2 propanal.

II - EFFET DE LA NATURE DE L'AMIDE SUR L'AMIDO-CARBONYLATION DES ALDEHYDES

WAKAMATSU et al. (7) ont décrit des réactions d'amido-carbonylation d'aldéhydes conduisant à des amido-aldéhydes N-substitués selon l'équation :

$$R_1X - NHR + R'CHO \xrightarrow[Co_2(CO)_8]{CO/H_2} R_1X - NR - \underset{\displaystyle R'}{\underset{|}{CH}} - CHO$$

avec $R_1X = R_1SO_2$, R_1OCO

Les sulfonamides et les carbamates sont donc des amides susceptibles de modifier totalement le cours de la réaction.

Pour en préciser l'effet, nous avons mis en oeuvre différents amides. Les résultats sont regroupés dans le tableau 3.

./.

Tableau 3

Amido-carbonylation de l'acétaldéhyde
Effet de différents amides

Amide	Pression MPa	Temp. °C	Temps h.	Acidité[1] %	Rendement[2] Ac.am. %
$MeCONH_2$	11	115	2,5	89	65
MeCONHEt	11	120	6	60	49
$PhCONH_2$	12	120	3	30	15
CF_3CONH_2	14	125	15	20	0

Conditions expérimentales

Acétaldéhyde : 0,15 mole
Amide : 0,15 mole
Dioxanne : 150 ml
$Co_2(CO)_8$: 1 g
CO/H_2 : 1 : 1

(1) Acidité déterminée par dosage à la soude et calculée par rapport à l'amide engagé.

(2) Rendement par CPG après estérification avec étalon.

Les amides d'acides aliphatiques conduisent aux acides aminés avec de bons rendements et la vitesse de réaction est plus faible pour un amide N-alkylé. Il est à noter que l'acidité dosée est supérieure à celle imputable à l'acide aminé seul. Le benzamide conduit à un rendement en acide aminé plus faible et donne lieu à une absorption importante. Par CPG, nous avons détecté un sous-produit en quantité importante, que nous n'avons pu identifier. La réaction avec le trifluoroacétamide présente une très faible absorption et nous n'avons pas pu mettre en évidence d'acide aminé. L'essai effectué en présence de chloroacétamide ne présente pas d'absorption et la couleur verdâtre des prélèvements effectués semble indiquer une oxydation du cobalt à l'état Co(II).

En résumé, nous pouvons dire que l'amido-carbonylation des aldéhydes ne se déroule dans de bonnes conditions qu'en présence d'amides d'acides aliphatiques à la rigueur N-substitués. La faible latitude dans le choix de l'amide semble indiquer que le groupement -CO-NH- est impliqué de façon intime dans le processus catalytique.

III - EFFET DE LA COMPOSITION DU GAZ DE SYNTHESE SUR L'AMIDO-CARBONYLATION DES ALDEHYDES

La stoechiométrie de la réaction ne nécessite pas la présence d'hydrogène alors que la littérature (1, 6) en mentionne toujours l'emploi. Pour en juger l'effet, nous avons réalisé des essais ne différant que par la présence ou non d'hydrogène. Les résultats sont regroupés dans le tableau 4.

Nous avons noté des différences suivant la structure de l'aldéhyde considéré :

- l'aldéhyde linéaire donne lieu à une réaction moins rapide sous CO pur et le rendement en acide aminé est nettement inférieur ;

- l'aldéhyde α -disubstitué conduit à des résultats tout à fait semblables avec ou sans hydrogène ;

- les aldéhydes α -substitués conduisent à de bons rendements en acides aminés.

Pour rendre compte de ces résultats, nous suggérons que la présence d'hydrogène stabilise l'espèce catalytique et qu'en son absence, il y a compétition entre l'amido-carbonylation et des réactions secondaires auxquelles les aldéhydes linéaires sont les plus sensibles.

./.

Tableau 4

Amido-carbonylation des aldéhydes
Effet de la composition du gaz de synthèse

Aldéhyde	H_2 MPa	CO MPa	Temps h.	Rendement(2) Ac.am. %
n-butanal	6	6	1	77
	0	7	1,5	49
(1) diméthyl-2,2 propanal	6,5	6,5	5	55
	0	12	5	47
méthyl-2 butanal	0	10	2,5	68
méthyl-2 propanal	0	11	3,5	75

Conditions expérimentales

Aldéhyde : 0,15 mole
Acétamide : 0,15 mole
Acétate d'éthyle : 150 ml sauf (1) dioxanne
$Co_2(CO)_8$: 1 g
Température : 130°C

(2) Déterminé par CPG après estérification

Tableau 5

Amido-carbonylation du méthyl-2 propanal sous CO pur
Effet de la présence d'une oléfine

Me-2 propanal (mmoles)	Dodécène-1 (mmoles)	Temp. °C	Temps h.	Rdt Ac.am.(1) (%)
150	0	110	3,5	75
150	50	130	4,5	34

Conditions expérimentales

Aldéhyde : 0,15 mole
Acétamide : 0,15 mole
Acétate d'éthyle : 150 ml
$Co_2(CO)_8$: 1 g
Pression de CO à froid : 11 MPa

(1) Rendement déterminé par CPG après estérification

L'espèce catalytique peut être $HCo(CO)_4$ qui est généralement admis comme intermédiaire dans l'hydroformylation.

De plus, nous avons effectué une amido-carbonylation sous CO seul en présence d'une oléfine, oléfine qui est connue pour réagir avec l'espèce $HCo(CO)_4$. Le tableau 5 regroupe les résultats observés.

La présence d'une oléfine se traduit par une diminution de la vitesse de réaction, une absorption plus faible et un rendement en acide aminé inférieur. De plus, l'oléfine se convertit pour moitié et nous n'avons pu identifier les produits de cette réaction. Cette conversion est peut être l'indice d'une interaction avec une espèce $HCo(CO)_n$ qui, de ce fait, est retiré temporairement du cycle catalytique de l'amido-carbonylation.

Le rôle bénéfique de l'hydrogène et la sensibilité de la réaction à la présence d'une oléfine sont des éléments qui peuvent raisonnablement laisser penser qu'une espèce de type $HCo(CO)_n$ (n = 3 ou 4) peut être impliquée dans l'amido-carbonylation des aldéhydes.

IV - EFFET DU RAPPORT DES REACTIFS ET DE LA PRESENCE D'EAU SUR L'AMIDO-CARBONYLATION DES ALDEHYDES

IV.1. Réactions amide - aldéhydes

Aldéhydes et amides réagissent en présence d'un catalyseur acide pour conduire à des alkylidène bisamides (8), selon l'équation :

$$RCHO + 2\ R'CONH_2 \longrightarrow RCH(NHCOR')_2 + H_2O$$

Dans le cas général, on ne connaît pas de composés de type hémiamidal stables :

$$R - CHO + R'CONH_2 \longrightarrow R - \underset{\underset{OH}{|}}{CH} - NHCOR'$$

hémiamidal

Ces composés ne sont isolables que dans le cas du formol, de l'acide glyoxylique ou d'aldéhydes halogènés.

./.

Dans le cas du formol, il peut se former des dihydroxyméthylamides selon l'équation :

$$R'CONH_2 + 2\ CH_2(OH)_2 \longrightarrow R'CON(CH_2OH)_2 + 2\ H_2O$$

La formation des dérivés hydroxyméthylés est catalysée par des bases faibles.

En résumé, les réactions aldéhyde - amide sont des réactions équilibrées et la nature des produits formés dépend du type de catalyseur utilisé.

Dans le cas de l'amido-carbonylation des aldéhydes, nous ne pouvons présumer du caractère acido-basique du milieu réactionnel. Par contre, nous pouvons envisager d'influencer le cours de la réaction en modifiant le rapport des réactifs présents ou en y introduisant de l'eau.

IV.2. Effet du rapport amide / aldéhyde

Nous avons étudié deux exemples l'un avec le méthyl-3 butanal ne met en jeu que le rapport amide/aldéhyde, l'autre avec l'acétaldéhyde fait intervenir en plus un apport d'eau.

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux 6 et 7.

Il en ressort que l'excès d'un réactif est favorable à la conversion de l'autre. De plus, nous avons noté l'effet bénéfique de l'eau, point que nous allons développer maintenant.

IV.3. Effet d'un apport d'eau

Pour préciser l'effet d'un apport d'eau sur la réaction, nous avons mis en oeuvre deux aldéhydes, l'acétaldéhyde et le méthyl-3 butanal, en présence de quantités variables d'eau, dans un solvant non hydrolysable, le dioxanne.

Les différents résultats figurent dans les tableaux 8 et 9.

./.

Tableaux 6 et 7

Amido-carbonylation des aldéhydes
Effet du rapport amide/aldéhyde

Tableau 6 : cas du méthyl-3 butanal

Me-2 butanal / acétamide	Conversion aldéhyde %	Acidité % (2)	Rdt Ac.am. % (3)
1	97	62	57
0,5	100	90	69

Tableau 7 : cas de l'acétaldéhyde

Acétaldéhyde / Acétamide	H_2O / Acétamide	Conversion aldéhyde %	Acidité % (2)	Rdt Ac.am. % (3)
1	0	90	62	52
1	2,5	84	95	67
3 (1)	3	-	99	87

Tableaux 6 et 7 : conditions expérimentales

Aldéhyde : 0,1 mole sauf (1) 0,3 mole ; dioxanne : 150 ml ; $Co_2(CO)_8$: 1 g ; temps de réaction = 1-2 h. ; CO/H_2 : 1:1
Température : 120°C ; pression à froid : 12 MPa ;

(2) déterminée par titration à la soude et exprimée par rapport au réactif minoritaire

(3) déterminé par CPG des esters et exprimé par rapport au réactif minoritaire

Tableaux 8 et 9

Amido-carbonylation d'aldéhydes
Effet d'un apport d'eau

Tableau 8 : cas de l'acétaldéhyde

$\frac{H_2O}{Aldéhyde}$ (1)	0	0,1	2,5	5	9	17	40
Acidité % (2)	55	62	95	105	81	36	15
Rdt Ac.am. % (3)	42	52	67	80	56	11	1

Tableau 9 : cas du méthyl-3 butanal

$\frac{H_2O}{Aldéhyde}$ (1)	0	2,5	5
Conversion Aldéhyde %	97	84	76
Acidité % (2)	62	81	76
Rdt Ac.am. % (3)	57	74	68

Tableaux 8 et 9 : conditions expérimentales

Aldéhyde : 0,1 mole ; acétamide : 0,1 mole ; Dioxanne QSP 150 ml ; $Co_2(CO)_8$: 1 g ; Pression à froid : 11 MPa ; CO/H_2 : 1:1 ; Température : 120°C ; Temps de réaction : 2 h

(1) en mole/mole ; (2) déterminée par titration à la soude ;
(3) CPG esters ; (2) et (3) exprimés par rapport à l'aldéhyde

Dans les deux exemples, la présence d'eau dans certaines limites, améliore le rendement en acide aminé. Le rapport H_2O / aldéhyde optimal varie avec l'aldéhyde considéré, mais reste à un niveau comparable. La présence d'eau semble également améliorer la sélectivité de la réaction dans la mesure où la quantité d'aldéhyde libre en fin de réaction est importante.

La présence d'un optimum pour le rapport H_2O/aldéhyde peut s'expliquer en considérant que l'eau est un agent favorable à la libération de l'acide aminé (schéma 1, page 5) et défavorable à la condensation aldéhyde - amide.

Enfin, nous avons pu envisager d'utiliser des solutions aqueuses de formol en vue de synthétiser la N-acétyl glycine. Cependant le formol a montré un comportement plus complexe.

V - ETUDE DE L'AMIDO-CARBONYLATION DU FORMOL

D'après WAKAMATSU, l'amido-carbonylation du formol conduit à de faibles rendements en N-acétyl glycine. Nous avons pu constaté qu'en présence d'eau, la réaction était très rapide et se déroulait pendant la période de chauffage. L'analyse des produits nous a permis de mettre en évidence non seulement la N-acétyl glycine attendue, mais aussi le produit de double condensation : l'acide N-acétyl iminodiacétique :

$$AcNH_2 + 2\ HCHO + 2\ CO \longrightarrow Ac\ N(CH_2CO_2H) - CH_2 - CO_2H \qquad \text{XIII}$$

V.1. Effet de la température

La réactivité du formol aqueux étant particulièrement grande, nous avons opéré à plus basse température (tableau 10). On peut noter que si le rendement en acide iminodiacétique n'en est pas modifié, par contre la formation de glycine est favorisée à la température la plus élevée.

Pour la suite de nos essais, nous opérerons entre 70 et 90°C, domaine assurant des vitesses de réaction suffisantes.

Tableau 10

Amido-carbonylation du formol
Effet de la température

Temp. °C	Temps (mn)	Acidité[1] (%)	I (%)[2]	XIII (%)[2]
120	45	65	33	13
90	30	65	22	13
70	45	69	22	14

I = N-acétyl glycine
XIII = acide N-acétyl iminodiacétique

Conditions expérimentales

Formol en solution aqueuse à 30 % 0,1 mole
Acétamide : 0,15 mole
Dioxanne : 140 ml
$Co_2(CO)_8$: 1 g
Pression à froid 12 MPa
CO/H_2 : 1 : 1

(1) Déterminée par titration à la soude et exprimée par rapport à l'acétamide.

(2) Déterminés par CPG sur esters et exprimés par rapport à l'acétamide.

V.2. Effet de la composition du mélange initial

Nous avons noté qu'il se forme déjà du composé XIII pour un rapport formol/acétamide peu favorable à priori à la double condensation. En modifiant ce rapport, nous pouvons espérer orienter la réaction. D'autre part, nous pouvons envisager d'utiliser du formol sous forme paraformaldéhyde et ainsi modifier le rapport eau/formol.

• Effet du rapport formol/amide

Pour 2 mélanges de rapport eau/amide donné, nous avons obtenu les résultats figurant au tableau 11.

L'augmentation du rapport formol/amide se traduit par une augmentation du rendement global et favorise la formation du composé XIII. En outre, l'utilisation d'un excès de formol (formol/acétamide = 3) conduit à une acidité beaucoup plus importante que celle imputable aux composés I et XIII. L'origine de cette différence n'a pas été déterminée.

• Effet du rapport eau/amide

Nous avons considéré 2 mélanges de rapport formol/acétamide donné, dont nous avons fait varier le rapport eau/acétamide. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 12.

Ainsi que nous l'avions remarqué dans l'essai préliminaire, la présence d'eau est globalement favorable à la réaction et pour des rapports eau/formol de l'ordre de 1, le composé XIII est très favorisé. Au-delà, l'augmentation de ce rapport se traduit par un accroissement de I au détriment de XIII et finalement par une diminution globale du rendement pondéral.

• Conclusion

Nous avons montré qu'il est possible d'orienter la réaction :

- vers le composé XIII, en opérant en excès de formol et en présence d'une quantité équivalente d'eau ;
- vers le composé I, en opérant avec un rapport formol/amide voisin de 1 et en présence d'une quantité importante d'eau.

./.

Tableau 11

Amido-carbonylation du formol
Effet du rapport formol/acétamide

$\frac{H_2O}{AcNH_2}$	$\frac{HCHO}{AcNH_2}$	Acidité % (2)	I % (3)	XIII % (3)
3	0,7	69	22	14
3 (1)	3	197	9	61
12	1,3	102	53	17
12	3	161	25	42

Conditions expérimentales

Formol en solution aqueuse à 30 %
sauf (1) paraformaldéhyde et eau
Acétamide : 0,15 mole
Dioxanne : 140 ml
$Co_2(CO)_8$: 1 g
Pression à froid : 12 MPa
CO/H_2 : 1 : 1
Température : 70-80°C
Temps de réaction : 0,5 à 2 h.

(2) et (3) exprimés par rapport à l'acétamide
(2) titration à la soude
(3) CPG esters

Tableau 12

Amido-carbonylation du formol
Effet du rapport eau / acétamide

$\frac{HCHO}{AcNH_2}$	$\frac{H_2O}{AcNH_2}$	Acidité % (2)	I % (3)	XIII % (3)
3	12	161	25	42
3 (1)	3	197	9	61
3 (1)	0	57	28	7
1,3	5,2	104	37	29
1,3	12	102	53	17

Conditions expérimentales et notes : id. tableau 11

Tableau 13

Amido-carbonylation du formol
Effet de la composition du gaz de synthèse

CO MPa	H_2 MPa	Temp. °C	Acidité % (2)	I % (3)	XIII % (3)
6	6	70	161	25	42
11	0	95	171	25	49

Conditions expérimentales : tableau 11 ligne 4 ;
Temps de réaction : 2 h.

Notes : Id. tableau 11

V.3. Effet de la composition du gaz de synthèse

Nous avons mis en oeuvre le même mélange formol/acétamide/eau, avec et sans pression partielle d'hydrogène. Les résultats obtenus figurent au tableau 13.

La composition du gaz de synthèse n'est pas déterminante, tant pour la quantité que pour la distribution des produits formés. Cependant, l'amido-carbonylation du formol sous CO pur nécessite une température plus élevée pour obtenir un temps de réaction comparable.

Donc la double carboxyméthylation d'un amide, tout comme l'amido-carbonylation des aldéhydes, peut se dérouler sous CO seul, mais la présence d'hydrogène permet d'opérer dans des conditions plus douces.

Parmi les 3 paramètres expérimentaux -température, composition mélange initial, gaz de synthèse- que nous avons étudiés, il apparaît que c'est essentiellement par la composition du mélange initial que nous pouvons orienter l'amido-carbonylation du formol vers la synthèse de l'acide N-acétyl iminodiacétique XIII.

V.4. Effet de différents amides

V.4.1. Amides primaires

Les amides primaires conduisent à des résultats très divers (tableau 14) ; ainsi, seuls les amides aliphatiques, exception faite du formamide, donnent de bons rendements en dérivé iminodiacétique. Le benzamide conduit plutôt au dérivé de mono-carboxyméthylation et la réaction avec le formamide ne nous a pas permis de caractériser les dérivés attendus.

Nous retrouvons dans l'amido-carbonylation du formol et dans celle des aldéhydes en général, le même comportement différencié des amides primaires.

Du point de vue appliqué, nous avons étendu, dans des conditions satisfaisantes, à des amides primaires aliphatiques variés, la

./.

Tableau 14

Amido-carbonylation du formol
Cas des amides primaires

Amide	Acidité[4] %	N-acylglycine[3] %	A I D A[3] N-acylé %
H CO NH_2	29	0	0
Me CO NH_2	197	9	61
Ph CO NH_2	47	31	3
$C_5H_{11}CO\ NH_2$	177	1	67
$C_{11}H_{23}CO\ NH_2$[2,1]	287	2	68
$C_{17}H_{35}CO\ NH_2$[2]	157	5	70

AIDA : acide iminodiacétique

Conditions expérimentales

Amide : 0,15 mole sauf (2) 0,1 mole
Paraformaldéhyde avec formol/amide = 3
Eau qsp eau/formol = 1
Dioxanne : 140 ml sauf (1) acétate d'éthyle
$Co_2(CO)_8$: 1 g
Pression à froid : 12 MPa
CO/H_2 : 1 : 1
Température : 80-100°C
Temps : 1 - 2 h.

(3) déterminé par CPG et basé sur amide
(4) titration à la soude et basée sur amide

Tableau 15

Amido-carbonylation du formol
Cas des amides secondaires

Amide	HCHO / Amide	H_2O / Amide	Conversion amide (%)	Acidité (3) (%)	Dérivé carbonylé (4) (%)
MeCONHEt	3	12	n.d.	32	11
$PhCONHCH_2CO_2H$	2 (1)	2	47	137	39
$MeCONHCH_2CO_2H$ (2)	2	8	94	193	57
$MeCONHCH_2CO_2H$ (2)	1,3 (1)	1,3	82	140	40

Conditions expérimentales

Amide : 0,15 mole
Formol aqueux sauf (1) paraformaldéhyde + eau
Dioxanne : 140 ml
$Co_2(CO)_8$: 1 g
Pression à froid : 12 MPa
CO/H_2 : 1 : 1
Température : 115-125°C sauf (2) 80°C
Temps : 1 à 3 h.

(3) titration à la soude et basée sur amide
(4) déterminé par CPG et basé sur amide

synthèse de dérivés iminodiacétiques, ce qui peut se révéler intéressant pour moduler les propriétés tensioactives de ces produits en fonction de la longueur de la chaîne carbonée et de sa structure.

V.4.2. Amides secondaires

Nous avons choisi deux types d'amides secondaires, à savoir un amide N-alkylé et deux dérivés N-acylés de la glycine. Les résultats obtenus figurent dans le tableau 15.

Il apparaît que seule la N-acétyl glycine se carboxyméthyle facilement, alors que le dérivé N-benzoylé réagit moins bien et l'amide N-alkylé très difficilement. La N-acétyl glycine constitue donc un cas très favorable. En effet dans des conditions analogues, la N-acétyl leucine ne semble se carboxyméthyler que faiblement.

L'amido-carbonylation du formol est donc très sensible à l'encombrement stérique et à la nature de l'amide.

V.5. Discussion

Nous pouvons envisager deux schémas aboutissant au même dérivé iminodiacétique :

- l'un basé sur une réaction en un seul temps assurant la formation directe du composé ;

- l'autre faisant appel à une réaction en deux temps où l'espèce catalytique et la N-acétyl glycine seraient d'abord libérées dans le milieu, puis il y aurait carboxyméthylation de cette dernière, réaction que nous avons montré être possible.

D'autre part, on sait que le formol et les amides réagissent de façon équilibrée pour conduire à des mono-ou diméthylol amides (9)

$$H_2C(OH)_2 + R - CO - NHR' \longrightarrow R - CO - NR' - CH_2OH + H_2O$$

R = H, alkyle, phényle
R' = H, alkyle, $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$

./.

La réactivité vis-à-vis du formol décroît du formamide au groupe des autres amides primaires, puis enfin au groupe des amides secondaires.

Donc les résultats observés et les données de la littérature ne permettent pas de choisir entre les deux schémas.

Il faut noter que la formation de dérivés iminodiacétiques est observée essentiellement avec le formol. Dans les mêmes conditions, l'acétaldéhyde conduit seulement à la N-acétyl alanine et un mélange formol/acétaldéhyde surtout à XIII. Dans ce dernier cas, nous avons cependant observé la présence d'un composé minoritaire qui pourrait être la N-acétyl N-carboxyméthyl alanine, le même composé ayant été observé lors d'un essai d'amido-carbonylation de l'acétaldéhyde avec la N-acétyl glycine comme amide.

D'autre part, nous avons déjà signalé que la carboxyméthylation d'un acide aminé N-acétylé autre que la glycine est très limitée.

Perspectives

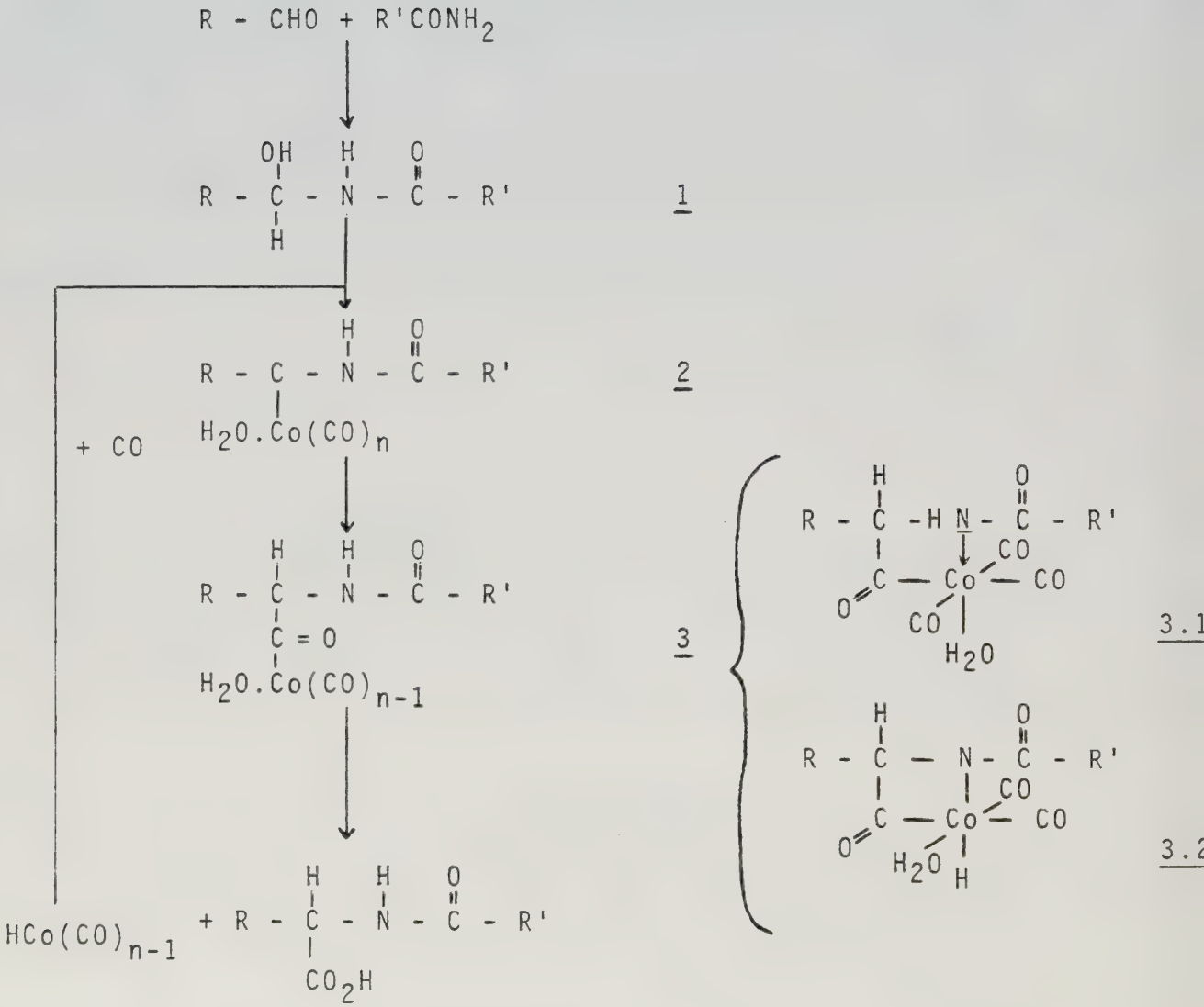
Nous avons observé que l'amido-carbonylation du formol pouvait conduire à des dérivés iminodiacétiques en plus des dérivés de la glycine attendus. Moyennant un choix de conditions opératoires adéquat, nous pouvons orienter la réaction vers la formation prépondérante de diacide. Nous sommes donc en présence d'une voie de synthèse des dérivés de l'acide iminodiacétique en une seule étape et à partir de composés simples.

Cette synthèse permet d'envisager pour les diacides issus d'amides à longue chaîne, des applications dans le domaine des détergents efficaces dans des conditions de pH non agressives, application que laisse présager la courbe de neutralisation du dérivé XIII S (cf. Partie Expérimentale). Parmi les autres applications, nous pouvons citer leur emploi comme agents anti-corrosion (29) et envisager des propriétés chélatantes.

./.

Figure 2

Mécanisme de la formation de
l'acide aminé N-acylé selon WAKAMATSU



VI - ASPECTS MECANISTIQUES

La réaction d'amido-carbonylation des aldéhydes présente deux aspects remarquables :

- obtention d'un seul isomère de position, le dérivé α -aminé ;
- obtention d'un acide carboxylique en présence d'un large excès d'hydrogène.

Pour rendre compte de ces caractères spécifiques, WAKAMATSU a proposé un schéma réactionnel que nous discuterons en tenant compte de nos résultats et des données de la littérature sur la carbonylation.

VI.1. Schéma proposé par WAKAMATSU

WAKAMATSU propose le schéma représenté à la figure 2.

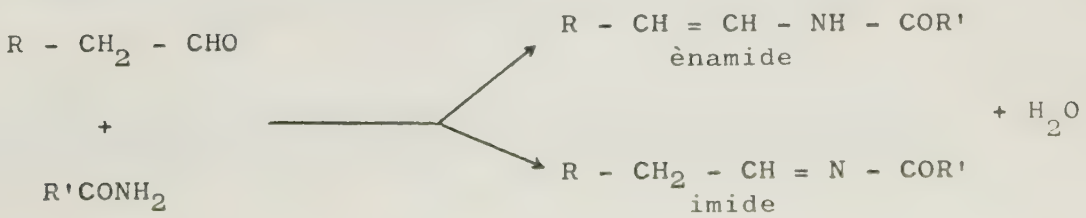
Les principaux aspects en sont :

- intervention d'un hémiamidal 1 pour expliquer la régiosélectivité remarquable de la réaction ;
- rétention d'une molécule d'eau, sous une forme mal déterminée, dans l'environnement du métal pour assurer l'hydrolyse préférentielle du complexe 3 et conduire à l'α -amino-acide N-acylé.

VI.2. Résultats et discussion

Nous pouvons envisager la formation du complexe 2 suivant plusieurs voies :

- condensation de l'aldéhyde et de l'amide pour conduire à une espèce insaturée du type ènamide ou imide



./.

puis addition d'une espèces $HCo(CO)_n$ sur la double liaison pour conduire à un complexe α -amido alkylcobalt carbonyle 2 ;

- condensation aldéhyde - amide pour donner un hemiamidal 1 qui réagit avec l'espèce $HCo(CO)_n$ pour conduire au complexe 2.

La première voie qui s'inspire du mécanisme de la carbonylation des oléfines, ne permet pas de rendre compte de l'amido-carbonylation du formol et du diméthyl-2,2 propanal qui ne possèdent pas d'hydrogène en α du groupement aldéhydique, et par conséquent ne peuvent former des dérivés de type ènamide. D'autre part, on sait que la carbonylation d'espèces insaturées utilisant un catalyseur au cobalt conduit à des régiosélectivités nettement inférieures à celle observée dans l'amido-carbonylation des aldéhydes. Quant à l'intervention d'un imide, elle ne rend pas compte des amido-carbonylations faisant intervenir un amide N-substitué.

Ainsi, seule la voie faisant intervenir un hémiamidal 1 permet de rendre compte de toutes les réactions que nous avons faites, notamment les doubles carboxyméthylations d'amides observées dans le cas du formol. La formation du complexe 2 peut s'apparenter à la formation de l'alkylcobalt carbonyle dans l'homologation des alcools sans hydrogène en α.

$$R - CH_2 - OH + HCo(CO)_n \longrightarrow R - CH_2 - Co(CO)_n + H_2O$$

Des auteurs ont montré au cours d'études sur l'hydroformylation (30) qu'un complexe alkylcobalt carbonyle ne s'isomérise pas dans les conditions de l'hydroformylation, c'est-à-dire sous des pressions partielles de CO de l'ordre de 8-10 MPa.

Par contre, pour des valeurs plus faibles, de l'ordre de 0,2 MPa, un complexe alkylcobalt carbonyle peut s'isomériser pour conduire à un mélange de produits linéaire et ramifié. Les complexes 2 s'isomérisent difficilement car même sous pression normale de CO la synthèse de N-acétyl alanine conduit à un mélange de dérivés α et β aminés dans le rapport α / β d'environ 60 alors qu'il est de 550 quand l'amido-carbonylation de l'acétaldéhyde se déroule sous une pression de CO de 15 MPa. Nous pouvons aussi envisager que l'insertion d'un CO dans la liaison métal - carbone de 2 est très rapide et interdit de ce fait tout réarrangement.

Le complexe 3, résultant de l'insertion, comporterait selon WAKAMATSU, une molécule d'eau au voisinage du métal, ce qui lui permet d'expliquer l'hydrolyse préférentielle de ce complexe.

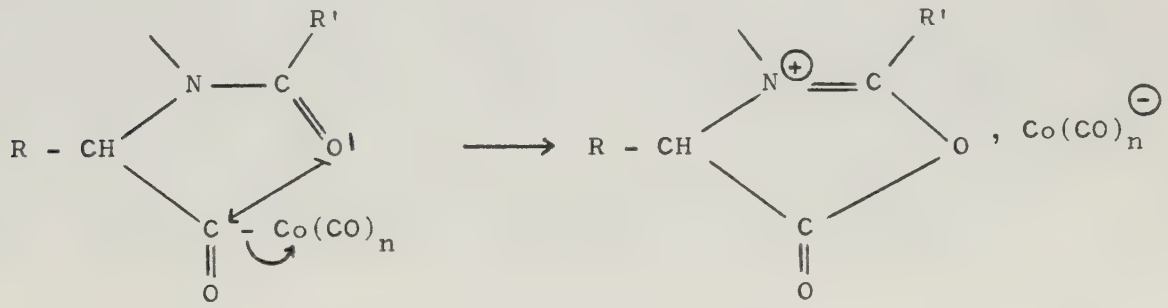
./.

En effet, les études sur l'hydroformylation des oléfines, réaction se déroulant via un complexe acylcobalt carbonyle, ont montré qu'un tel complexe est hydrogénolysé même en présence d'un large excès d'eau ou d'alcool. Aussi l'hypothèse d'une molécule d'eau plus ou moins liée au cobalt permet-elle d'expliquer à la fois la formation d'un acide carboxylique au lieu d'un aldéhyde, et la formation d'acide libre quand la réaction se déroule en présence d'alcool.

D'autres auteurs, prétendant avoir isolé une oxazolone en réalisant une amido-carbonylation en présence de tamis moléculaires - réaction que nous n'avons jamais été en mesure de reproduire -, pensent que le complexe 3 se cyclise et est ainsi soustrait à l'hydrogénolyse. Une cyclisation analogue semble intervenir lors de la carbonylation de l'acrylamide sous CO/H_2 pour conduire finalement au succinimide au lieu d'un dérivé aldéhydique.

Nous savons d'autre part, que les amido-carbonylations d'aldéhydes mettant en jeu des amides tels que les carbamates et les sulfonamides conduisent à des amido-aldéhydes et non à des amido-acides. Aussi, en supposant que ces réactions passent elles aussi par un complexe de type 3, il apparaît que ces complexes - α -amido acylcobalt carbonyle - sont susceptibles d'évoluer différemment selon les groupements portés par l'azote. La cyclisation éventuelle du complexe 3 doit dépendre du caractère nucléophile du carbonyle de l'amide. En effet, il ressort de notre étude que seuls les amides aliphatiques conduisent à de bons rendements en acides aminés N-acylés.

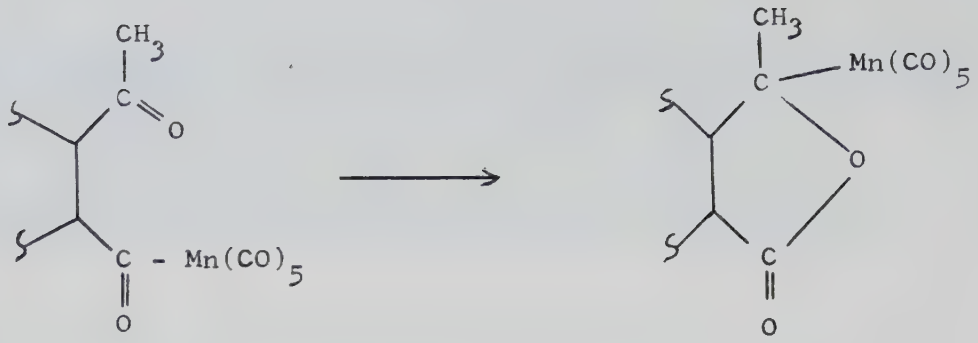
L'attaque nucléophile du carbonyle du groupe acyl du complexe 3 par le carbonyle de l'amide conduirait à un complexe cyclique 4 non susceptible d'être hydrogénolysé. Cette formation peut être influencée par une géométrie favorable :



3 4

Dans la chimie du manganèse, il existe des exemples de cyclisation d'un acylmanganèse carbonyle comportant un carbonyle en γ (10) :

./.



Le complexe 4 n'étant plus hydrogénolysable est hydrolysé, pour conduire à l'acide aminé N-acylé.

L'hypothèse du complexe 3 qui se cyclise ou non suivant la nature de l'amide permet de rendre compte de la synthèse suivant les cas d'amino-acides ou d'amino-aldéhydes.

Pour résumer, le schéma réactionnel proposé par WAKAMATSU est plausible jusqu'à la formation du complexe α -amido acylcobalt carbonyle 3. Au-delà, la formation d'un complexe cyclique non hydrogénolysable apparaît vraisemblable. Le schéma qui en résulte est applicable à toutes les amido-carbonylations d'aldéhydes décrites, y compris celle du formol.

Dans le cas où les aldéhydes possèdent des hydrogènes en α du carbonyle, d'autres phénomènes apparaissent. En effet, en effectuant l'amido-carbonylation d'un méthyl-2 butanal optiquement actif, PINO a constaté que l'aldéhyde n'ayant pas réagi est totalement racémisé et que l'acide aminé obtenu est inactif.

Quant à nous, en réalisant l'amido-carbonylation de l'acétaldéhyde en présence de D_2 et/ou D_2O, nous avons obtenu de la N-acétyl alanine partiellement deutériée en β :

$$CH_3CHO + AcNH_2 \xrightarrow[D_2 \,/\, D_2O]{CO} R_{H,D} - \underset{\underset{NX - Ac}{|}}{CH} - CO_2X$$

$R_{H,D} = CH_3 , CH_2D , CHD_2 , CD_3$ et X = H ou D

Le tableau 16 résume les résultats obtenus.

./.

Tableau 16

Amido-carbonylation d'aldéhydes
Synthèse d'acétyl alanine β deutériée

H_2 (1)	D_2 (1)	H_2O (1)	D_2O (1)	% D en β (2)	Rendement (3) Ac. Al. %
-	2 (4)	-	-	14	65
3	-	-	5	44	78
-	3	5	-	3	75
-	3	-	5	55	76

Conditions expérimentales

Acétaldéhyde : 0,1 mole sauf (4) : 0,15 mole
Acétamide : 0,1 mole sauf (4) : 0,15 mole
Dioxanne : 150 ml
$Co_2(CO)_8$: 1 g
Température : 115°C
Pression à froid : 12 MPa
CO/H_2 : 1 : 1
Temps de réaction : 1 h

(1) Rapport molaire entre le composé et l'acétaldéhyde
(2) Taux moyen d'échange par RMN et S.M.
(3) Déterminé par CPG sur esters

Nous ne nous sommes intéressés qu'au deutérium incorporé dans la chaîne carbonée de l'alanine. En effet, les hydrogènes acide et amidique sont échangeables par simple contact avec D_2O. Nous n'avons pas observé de présence significative de deutérium sur le carbone α . Le carbone en β comporte d'autant plus de deutérium que le milieu réactionnel en était riche sous forme D_2O. Quand le deutérium est seulement présent dans la phase gazeuse, l'incorporation est plus faible.

Il est cependant difficile d'en tirer des conclusions sur le mode d'incorporation du deutérium dans la molécule d'acide aminé. En effet, il existe des possibilités d'échange entre l'hydrogène et l'eau par le biais de l'espèce $HCo(CO)_4$ (11, 12).

La racémisation de l'aldéhyde non converti observée par PINO et la deutériation en β de l'acide aminé que nous avons observée peuvent indiquer que l'aldéhyde s'énolise facilement dans les conditions de l'amido-carbonylation. Cette énolisation serait en fait une réaction parasite affectant les aldéhydes possédant au moins un hydrogène en α du carbonyle.

Du point de vue synthétique, effectuer la réaction d'amido-carbonylation en présence de D_2O peut constituer une voie d'accès à des acides aminés partiellement marqués en β . Pour augmenter le taux de marquage, il faudrait préalablement échanger tout ou partie des H mobiles de l'amide et de l'aldéhyde (13, 14) et opérer en présence de CO seul.

Par ailleurs, il faut remarquer qu'à ce jour, l'amido-carbonylation des aldéhydes n'a été réalisée qu'en présence de $Co_2(CO)_8$ ou de dérivés du cobalt. Un essai utilisant $RhCl(TPP)_3$* comme catalyseur n'a pas conduit à un acide aminé. Il est possible que l'espèce $HCo(CO)_4$ soit la seule capable de donner à la fois des réactions de type acide, réactions supposées intervenir dans l'homologation des alcools, des réactions d'insertion de CO, réactions observées dans les carbonylations (15) et enfin des réactions de cyclisation de complexe intermédiaire, réactions que nous supposons intervenir dans l'amido-carbonylation des aldéhydes.

Le mécanisme de cette réaction apparaît donc assez complexe et nous manquons encore d'éléments, notamment isolement et structure de complexe α -amido acylcobalt carbonyle, pour le discuter totalement.

* TPP = triphénylphosphine

./.

CONCLUSION

Les études que nous avons menées nous ont permis de préciser le domaine d'application de la réaction d'amido-carbonylation des aldéhydes. Les meilleurs résultats sont obtenus lors de la mise en oeuvre d'aldéhydes aliphatiques et d'amides primaires d'acides aliphatiques. Nous avons mis également en évidence l'effet bénéfique d'un apport d'eau. L'étude de la réactivité du formol a débouché sur une nouvelle synthèse de dérivés iminodiacétiques. Le mécanisme a été discuté et nos résultats sont en faveur de l'intervention d'un hemiamidal dans le cycle catalytique.

./.

2ème Partie

Glycination d'oléfines

2ème Partie

Glycination d'oléfines

INTRODUCTION

La réaction d'amido-carbonylation des aldéhydes se déroule dans des conditions opératoires tout à fait analogues à celles de l'hydroformylation des oléfines. En effet, catalyseur au cobalt et solvants sont identiques, les domaines de température et de pression de CO/H_2 sont voisins. Nous avons donc envisagé d'utiliser comme produit de départ, non plus un aldéhyde, mais une oléfine. La réaction peut s'écrire alors :

$$\begin{matrix} R - CH = CH_2 \\ + R'CONH_2 + 2CO + H_2 \end{matrix} \longrightarrow \left[R\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CHO \right] \longrightarrow R\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}\underset{\displaystyle NHCOR'}{\underset{|}{CH}}\text{-}CO_2H$$

La réaction de carbonylation d'une α -oléfine en présence d'un amide correspond formellement à une glycination. Une telle réaction devrait permettre de synthétiser des acides aminés N-acylés à partir de produits plus accessibles que les aldéhydes. Cette voie est économiquement intéressante et l'obtention d'acides aminés N-acylés de faible prix de revient permet d'envisager des applications industrielles.

Nous avons donc étudié cette nouvelle voie de synthèse après quelques essais préliminaires encourageants. Les études ont été faites sur des α -oléfines simples et les nature et structure des produits formés ont été déterminées. Nous avons recherché un solvant efficace et peu coûteux pour cette réaction et nous avons précisé quelques variables opératoires. L'utilisation de ligands, tels que les phosphines pour opérer sous des pressions plus faibles a été envisagée. La réaction de glycination a également été étendue à des oléfines fonctionnelles.

BIBLIOGRAPHIE

La réaction de glycination des oléfines par carbonylation en présence d'amides n'a jamais été réalisée ; aussi les seules données bibliographiques se rapporteront-elles à la carbonylation des oléfines en présence d'un catalyseur au cobalt. Pour des revues récentes, on peut voir P. PINO (16), J. FALBE (17), C. BOTTEGHI et al. (18).

En dépit de ses applications industrielles importantes, l'hydroformylation présente un certain nombre de limitations : conversion de l'oléfine non totale et réaction conduisant à un mélange d'aldéhydes linéaire et ramifiés ainsi qu'à des quantités notables de sous-produits découlant de l'hydrogénation et de la dégradation de ces aldéhydes. Aussi, les principales recherches ont porté sur le contrôle de la régiosélectivité et sur la diminution des sous-produits, notamment dans le cas du procédé d'hydroformylation du propylène. Ainsi, l'utilisation de ligands phosphorés a été envisagée et permet d'opérer à des pressions plus faibles.

Dans le cas d'une oléfine-α , le rapport des aldéhydes linéaire et ramifié est d'environ 70 : 30 et le dérivé de formylation en bout de chaîne est également prépondérant dans le cas d'une oléfine interne linéaire. L'encombrement stérique de la double liaison ou à son voisinage, diminue la vitesse de réaction et modifie la distribution des produits.

La réaction oxo est compatible avec un grand nombre de solvants parmi lesquels nous trouvons des hydrocarbures tels que le cyclohexane et le benzène, des cétones, des éthers cycliques ou non, ainsi que des alcools tels que le méthanol et l'éthanol et même l'eau.

L'introduction dans le milieu réactionnel de bases faibles telles que la pyridine ou les amides, semble augmenter la vitesse de la réaction contrairement aux acides organiques qui ont plutôt une action inhibitrice.

Dans la glycination des oléfines, nous pouvons donc nous attendre à retrouver tout ou partie des caractères de l'hydroformylation quant à la présence d'isomères et de sous-produits.

./.

Tableau 17

Glycination d'oléfines
Cas d'oléfines simples

Oléfine	Temp. °C	Temps h.	Acidité %(1)
Butène-1	70	10	78
Butène-1	100	3	78
Butène-2	100	6	30
Dodécène-1(2)	120	3	70

Conditions expérimentales

Oléfine : 0,2 mole
Acétamide : 0,2 mole
$Co_2(CO)_8$: 0,5 g
Dioxanne : 80 ml sauf (2) acétate d'éthyle
Pression à froid : 10 MPa
CO/H_2 : 1 : 1

(1) Déterminée par titration à la soude et basée sur l'oléfine

RESULTATS et DISCUSSION

I - GLYCINATION D'OLEFINES SIMPLES

Les études faites sur la vitesse d'hydroformylation ont montré que les plus réactives sont les α-oléfines linéaires. Aussi avons-nous envisagé d'utiliser des oléfines de ce type pour notre étude. D'autre part, les acides aminés N-acylés qui dérivent des butènes, sont des composés qui ont déjà été étudiés, ce qui simplifie quelque peu l'analyse.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 17.

Dans le cas du dodécène-1, la réaction se déroule sensiblement à la même vitesse que l'hydroformylation.

Le butène-1 réagit plus vite que le butène-2 et conduit à un bon rendement en acide.

Nous avons donc montré que le couplage des réactions d'hydroformylation et d'amido-carbonylation est possible et conduit à des produits acides dans des conditions satisfaisantes.

II - STRUCTURE DES PRODUITS OBTENUS

Les produits obtenus sont principalement constitués d'acides aminés N-acylés, mélange correspondant à l'amido-carbonylation du mélange d'aldéhydes obtenus lors d'une simple hydroformylation de cette même oléfine :

$$R - CH = CH_2 + 2\,CO + H_2 + AcNH_2 \longrightarrow$$

$$R - CH_2 - CH_2 - \underset{\displaystyle NHAc}{\underset{|}{CH}} - COOH \quad + \quad R - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}} - \underset{\displaystyle NHAc}{\underset{|}{CH}} - COOH$$

./.

Tableau 18

Glycination d'oléfines
Structure des produits obtenus

Oléfine	Temp. °C	Acides aminés	
		Linéaire	Ramifié(2) %
Butène-1	70	78	22 (15/ 7)
Butène-1	100	76	24 (16/ 8)
Butène-2	100	51	49 (30/19)
Dodécène-1	130	73	27 (n.d.)

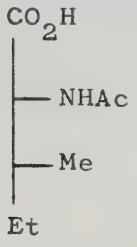
Conditions expérimentales id. tableau 17

(1) Déterminé par CPG sur esters

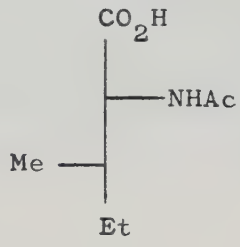
(2) Proportion des diastéréoisomères allo et iso déterminée par CPG

La distribution des acides aminés est déterminée par analyse en CPG des esters correspondants. Elle se révèle très proche de celle observée pour les aldéhydes résultant de l'hydroformylation de la même α-oléfine (tableau 18). Dans le cas du butène-2, le rapport linéaire/ramifié est sensiblement plus faible que celui observé dans la réaction oxo (70 : 30). Cette sélectivité particulière s'accompagne d'un faible rendement en acide. Les oléfines internes semblent présenter une réactivité limitée en glycination, observation déjà faite en hydroformylation.

D'autre part, l'acide aminé ramifié présente dans le cas général deux carbones asymétriques en 2 et 3, aussi nous obtenons un couple de diastéréoisomères qui, dans le cas des butènes, sont l'alloisoleucine et l'isoleucine séparables en CPG. La représentation de ces composés suivant la convention de FISCHER est la suivante :



N-acétyl isoleucine



N-acétyl alloisoleucine

Nous avons noté la prédominance du composé allo, observation déjà faite par PINO lors de l'amido-carbonylation du méthyl-2 butanal (6).

Dans le cas du dodécène-1, nous n'avons pas été en mesure de séparer les isomères allo et iso. Par contre, nous avons tenté d'étudier, dans ce cas, les sous-produits de la réaction. En effet, à la différence de l'amido-carbonylation des aldéhydes, nous avons observé par analyse en CPG et spectrométrie de masse, la présence en fin de réaction d'un grand nombre de sous-produits que nous estimons représenter 10 à 15 % de l'oléfine engagée. Parmi ces sous-produits, nous avons caractérisé directement en CPG :

- alcools en C_{13}
- dimères crotoniques en C_{26}
- composés azotés divers dont une partie est constituée d'ènamides

et après estérification :

- acides en C_{13}

./.

Tableau 19

Glycination du dodécène-1
Effet des solvants

Solvant	Pression[1] MPa	Temp. °C	Temps h.	Acidité %[2]
T H F	8	130	5	1
Acétate d'Isobutyle	8	140	3	28
Acétonitrile	8	150	6	28
Dioxanne	8	125	4	48
Diglyme	8	140	6	41
Acétone	8	125	3	5
Méthyl t.butyl éther	12	150	3	14
Acétate d'éthyle	12	120	3	71
Dioxanne	12	130	3	60

Conditions expérimentales

Dodécène-1 : 0,2 mole
Acétamide : 0,2 mole
Solvant : 80 ml
$Co_2(CO)_8$: 0,5 g
CO/H_2 : 1 : 1

(1) Pression totale à 20°C
(2) Titration à la soude

De plus, en fin de réaction, il reste :

- de l'oléfine non convertie
- des aldéhydes en C_{13} essentiellement ramifiés, ce qui étaye l'observation de la plus grande réactivité des aldéhydes linéaires.

Nous pouvons donc établir un bilan approximatif :

Acides aminés	70
Dodécène-1	5
Aldéhydes en C_{13}	10
Sous-produits	15
	100 %

Le bilan de la réaction est donc satisfaisant compte tenu que la partie oléfine et aldéhydes restants peuvent être recyclés. La formation des sous-produits apparaît difficilement réductible et affecte au minimum pour 10 % le bilan basé sur l'oléfine.

III - RECHERCHE DE SOLVANT POUR LA GLYCINATION DES OLEFINES

Dans le cas du dodécène-1, nous avons procédé à une recherche de solvants compatibles avec la glycination et nous avons apprécié l'efficacité de ces solvants par une mesure de la quantité d'acide formé. Les résultats sont regroupés dans le tableau 19.

Une première série d'essais a été réalisée en opérant avec une pression à froid de 8 MPa, ce qui peut être considéré comme la limite inférieure. Toutefois, il apparaît que, dans ces conditions, mis à part le THF et l'acétone qui conduisent à des acidités très faibles, les autres solvants ont un comportement analogue.

Dans la série d'essais conduits sous pression plus élevée, le dioxanne confirme son bon comportement mais l'acétate d'éthyle s'avère un peu supérieur. D'un point de vue pratique, également, l'utilisation de l'acétate d'éthyle est préférable à celle du dioxanne, solvant coûteux.

Nous avons noté par ailleurs, le comportement singulier du méthyl tertiobutyl éther qui, étant à la fois un bon solvant d'hydroformylation et d'amido-carbonylation comme nous l'avons vérifié par ailleurs, ne convient pas à la glycination du dodécène-1.

./.

Tableau 20

Glycination du dodécène-1
Effet du rapport CO / H_2

Rapport CO/H_2	Temps (h)	Rdt Ac.am. %(1)
0,77	1	54
1	3	52
2	7	51

Conditions expérimentales

Dodécène-1 : 0,2 mole
Acétamide : 0,2 mole
Acétate d'éthyle : 120 ml
$Co_2(CO)_8$: 0,5 g
Température : 120°C
Pression totale à froid : 18 MPa

(1) Déterminé par CPG sur esters

Cette observation suggère qu'éventuellement nous ne serions pas en présence de deux réactions consécutives avec formation intermédiaire d'aldéhyde libre, mais que la glycination totale aurait lieu sur le catalyseur même.

IV - ETUDE DES CONDITIONS OPERATOIRES

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à deux paramètres :

- le rapport CO/H_2
- le rapport oléfine/amide

IV.1. Influence du rapport CO/H_2

La stoechiométrie de la réaction exige un rapport CO/H_2 de 2 et le meilleur rapport CO/H_2 observé devra être comparé à cette valeur. Les résultats obtenus figurent au tableau 20.

Il apparaît que la vitesse de réaction de glycination est très sensible au rapport CO/H_2 sans que toutefois le rendement en acides aminés soit affecté. Le meilleur rapport CO/H_2 observé est d'environ 0,8, donc très éloigné de la stoéchiométrie.

Dans les conditions utilisées, un rapport CO/H_2 de 0,77 correspond à une pression de CO d'environ 8 MPa, valeur se trouvant dans le domaine de pression - 7-10 MPa-favorable à la réaction d'amido-carbonylation des aldéhydes selon PINO. D'autre part, on sait que la vitesse de la réaction d'hydroformylation peut approximativement s'écrire $v = k\ P_{H_2}\ P_{CO}^{-1}$ et l'évolution des temps de réaction en fonction du rapport CO/H_2 que nous observons est cohérente avec cette formulation.

En résumé, le rapport $CO/H_2 = 0,8$ est le rapport le plus favorable de ceux envisagés pour une pression totale à froid de 18 MPa. Toutefois, il est possible que le facteur le plus important pour la vitesse de glycination des oléfines soit la valeur de la pression de CO.

./.

Tableaux 21 a et b

Glycination des oléfines
Effet du rapport oléfine/acétamide

Tableau 21 a : cas du butène-1

Butène-1 / Acétamide	Acidité % (3)	Distribution Ac. aminés (2)	
		linéaire	Ramifié
1	75	76	24
2	78	90	10

Conditions expérimentales
Butène-1 : 0,2 mole ; Dioxanne : 80 ml ; $Co_2(CO)_8$: 0,5
Pression à froid : 10 MPa ; CO/H_2 : 2 : 1 ; Temp. : 100°

Tableau 21 b : cas du dodécène-1

Dodécène-1 / Acétamide	Rdt Ac.am. %(2)
0,66	23
1	52
1,25 (1)	62

Conditions expérimentales

Dodécène-1 : 0,2 mole, sauf (1) : 0,25 mole
Acétate d'éthyle : 120 ml ; $Co_2(CO)_8$: 0,5 g ;
Temp. : 120-130°C ; pression à froid : 18 MPa ;
CO/H_2 : 1 : 1

(2) Déterminé par CPG - (3) Titration à la soude

IV.2. Effet du rapport oléfine/amide

Deux études ont été menées pour préciser l'influence du rapport oléfine/amide à la fois sur le rendement global de la réaction et éventuellement sur la distribution des produits. Nous avons rassemblé les différents résultats dans les tableaux 21 a et b.

Dans la glycination du butène-1, un excès d'oléfine conduit à une forte augmentation de la proportion d'acide aminé linéaire, le rendement global en acides aminés restant inchangé. Pour interpréter ce résultat, nous pouvons penser que, dans ces conditions, l'hydroformylation est plus rapide que l'amido-carbonylation des aldéhydes produites ; aussi les aldéhydes s'accumulant et les aldéhydes linéaires étant plus réactifs, la formation de l'acide aminé linéaire se trouve favorisée.

Dans le cas du dodécène-1, nous avons mis en évidence l'effet bénéfique d'un léger excès d'oléfine sur le rendement en acides aminés basé sur l'acétamide. L'excès d'amide s'est avéré néfaste, mais il est possible que la concentration d'amide, élevée dans ces conditions, soit le facteur d'inhibition et non le rapport oléfine/amide proprement dit. En effet, PINO a noté une diminution de la vitesse de réaction d'amido-carbonylation des aldéhydes pour des concentrations importantes en amide.

De plus, il faut noter que l'oléfine en excès est convertie en aldéhydes alors que l'excès d'amide se retrouve inchangé en fin de réaction.

L'étude des deux paramètres considérés nous a permis de trouver des conditions opératoires dans lesquelles la glycination est très rapide ; mais nous n'avons pas réussi à améliorer la sélectivité de la synthèse. Toutefois, il apparaît que la concentration maximale envisageable d'amide se situe approximativement vers 2,5 moles/litre et qu'une pression partielle de CO d'environ 8 MPa est très favorable.

V - INFLUENCE DE LIGANDS SUR LA GLYCINATION DES OLEFINES

L'utilisation, dans les réactions d'hydroformylation, de ligands a été très étudiée car ils permettent de stabiliser les catalyseurs, donc d'opérer sous des pressions plus faibles, et d'obtenir une plus grande sélectivité en produits linéaires.

Les ligands les plus souvent utilisés sont des triaryl- ou trialkylphosphines.

./.

Tableau 22

Glycination du dodécène-1
Effet des phosphines

PR_3	Temp. °C	Temps h.	Conversion dodécène-1	Rendement (1) Ac. aminés %
-	120	3	96	65
PBu_3	120	1,5	95	31
PPh_3	150	5	50	5

Conditions expérimentales

Dodécène-1 : 0,2 mole
Acétamide : 0,2 mole
Acétate d'éthyle : 80 ml
$Co_2(CO)_8$: 0,5 g ; Phosphine pour P/Co = 3
Pression totale à froid : 12 MPa
CO/H_2 : 1 : 1

(1) déterminé par CPG des esters

Nous avons donc conduit des glycinations en présence de phosphines PR_3. Les résultats obtenus figurent au tableau 22.

En présence de PBu_3, la réaction devient plus rapide. La conversion de l'oléfine est importante mais la sélectivité en acides aminés est faible.

En présence de PPh_3, la réaction devient lente en dépit d'une température plus élevée. La conversion de l'oléfine est très incomplète et le rendement en acides aminés est très faible .

L'utilisation de phosphines, dans les conditions dans lesquelles nous avons opéré, n'est donc pas favorable.

VI - GLYCINATION D'OLEFINES FONCTIONNELLES

La glycination d'α-oléfines conduisant à des acides aminés dans des conditions très satisfaisantes, nous avons envisagé de l'étendre à des oléfines portant déjà une fonction.

Nos essais ont révélé des comportements assez différents suivant les oléfines considérées, alors qu'en hydroformylation elles conduisent aux aldéhydes correspondants.

Ainsi, nous avons utilisé comme oléfines fonctionnelles :

- Ethyl vinyl éther
- Acétate de vinyle
- Acétate d'allyle
- Acrylonitrile
- Cyanure d'allyle

Les essais de glycination de ces oléfines ont été conduits suivant le même protocole que dans le cas du dodécène-1. Ces conditions sont :

- 0,2 mole d'oléfine fonctionnelle
- 0,2 mole d'acétamide
- 120 ml d'acétate d'éthyle (sauf acrylonitrile dans dioxanne)
- 1 g de $Co_2(CO)_8$
- Pression à froid : 12 MPa
- CO/H_2 1 : 1
- Température de réaction : 125°C

./.

Les résultats observés, par oléfine, ont été les suivants.

VI.1. Ethyl vinyl éther

L'hydroformylation de l'éthyl vinyl éther conduit principalement à l'α-éthoxy propanal (19).

L'essai de glycination réalisé a conduit à une réaction inattendue que nous pouvons écrire :

$$CH_2 = CH - OEt + AcNH_2 \xrightarrow[Co_2(CO)_8]{CO/H_2} \underset{II}{CH_3 - \underset{\underset{NHAc}{|}}{CH} - CO_2H} + \text{Ester éthylique} \quad 43$$

$$\underset{III}{CH_3 - CH_2 - \underset{\underset{NHAc}{|}}{CH} - CO_2H} + \text{Ester éthylique} \quad 2$$

Cette réaction se déroule à une vitesse comparable à celle des glycinations d'oléfines simples. Par contre, les produits de réaction ont principalement un squelette d'alanine et non d'acide amino-2 butyrique. Il faut noter d'ailleurs que les produits sont partiellement estérifiés.

L'éthyl vinyl éther se comporte donc comme de l'acétaldéhyde quant au produit principal formé.

Le produit minoritaire, quant à lui, peut provenir d'une réelle glycination accompagnée d'une déséthoxylation ou d'une homologation du groupement éthyle en propanal puis amido-carbonylation. En opérant avec un autre éther vinylique, il serait sans doute possible de lever cette ambiguité.

VI.2. Acétate de vinyle

L'acétate de vinyle s'hydroformyle pour conduire à un mélange d'α - et de β -acétoxy propanal en présence d'un catalyseur au cobalt (19).

Là encore, l'essai de glycination a mis en évidence un comportement particulier. La réaction observée peut s'écrire :

./.

$$CH_2 = CH - OAc + AcNH_2 \xrightarrow[Co_2(CO)_8]{CO/H_2} \underset{III}{CH_3 - CH_2 - \underset{\underset{NHAc}{|}}{CH} - CO_2H} \quad 62\ \%$$

Le composé III peut être considéré comme issu d'une glycination accompagnée d'une désacétoxylation.

L'hydroformylation conduisant normalement à un mélange d'α - et de β -acétoxy aldéhydes en quantités quasi équivalentes, nous pouvons penser que ces deux dérivés se sont formés et que leur amido-carbonylation est accompagnée dans les deux cas d'une désacétoxylation, puisque nous n'obtenons qu'un seul acide aminé.

Ce comportement est à rapprocher de la désacétoxylation observée par PINO lors de l'amido-carbonylation de l'α -acétoxy propanal.

VI.3. Acétate d'allyle

L'acétate d'allyle s'hydroformyle pour conduire à un mélange de 3 acétoxy-aldéhydes comportant 4 carbones. Le dérivé de formylation en bout de chaîne représente 75 % et les dérivés de formylation en α et β 25 % (19).

La réaction de glycination de l'acétate d'allyle est aussi rapide que celle d'une oléfine simple et conduit à :

$$CH_2 = CH - CH_2 - OAc + AcNH_2 \xrightarrow[Co_2(CO)_8]{CO/H_2} \underset{IV}{CH_3 - CH_2 - CH_2 - \underset{\underset{NHAc}{|}}{CH} - CO_2H} \quad 10\ \%$$

$$\underset{X}{CH_3 - \underset{\underset{NHAc}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{CH}} - CH - CO_2H} \quad 9\ \%$$

$$\underset{XV}{AcO - CH_2 - CH_2 - CH_2 - \underset{\underset{NHAc}{|}}{CH} - CO_2H} \quad 21\ \%$$

Nous obtenons donc un mélange d'acides aminés dont une partie seulement comporte le groupement acétoxy. Par analogie avec la glycination de l'acétate de vinyle, nous pouvons penser que les aldéhydes

./.

α et β acétoxylés ont été glycinés avec perte, là encore, du groupement acétoxy et conduisent à un mélange de valine et de norvaline.

La structure du composé majoritaire n'est pas totalement établie mais les données sur l'hydroformylation et le comportement des α - et β -acétoxy propanals portent à croire que ce composé est l'acétoxy-5 norvaline, produit dérivant de l'amido-carbonylation du produit majoritaire de l'hydroformylation de l'acétate d'allyle.

L'étude de la glycination des acétates de vinyle et d'allyle semble indiquer que l'amido-carbonylation des aldéhydes α - et β -acétoxylés s'accompagne systématiquement de la perte du groupement fonctionnel.

VI.4. Acrylonitrile

L'hydroformylation au cobalt de l'acrylonitrile conduit essentiellement au β -formyl propionitrile (20).

La glycination de l'acrylonitrile présente une vitesse plus faible que les précédentes et nous n'avons mis en évidence qu'un seul produit de glycination :

$$CH_2 = CH - C\equiv N + AcNH_2 \xrightarrow[Co_2(CO)_8]{CO/H_2} \underset{\text{XVI}}{N\equiv C - CH_2 - CH_2 - \underset{\displaystyle NHAc}{\underset{|}{CH}} - CO_2H} \qquad 28\ \%$$

Nous obtenons avec une très bonne sélectivité l'acide aminé attendu. Par hydrogénation, ce composé peut conduire à l'ornithine et par hydrolyse à l'acide glutamique.

VI.5. Cyanure d'allyle

L'hydroformylation en présence de cobalt du cyanure d'allyle conduit principalement à l'aldéhyde en boût de chaîne (36 %) (21).

La réaction de glycination présente une vitesse moyenne. Parmi les produits de réaction, nous avons mis en évidence un produit principal correspondant à une glycination en bout de chaîne :

./.

$$CH_2 = CH - CH_2 - C \equiv N + AcNH_2 \xrightarrow[Co_2(CO)_8]{CO/H_2} \underset{XVII}{N \equiv C - (CH_2)_3 - \underset{\underset{NHAc}{|}}{CH} - CO_2H}$$

Après hydrogénation sur oxyde de platine et hydrolyse à l'acide chlorhydrique concentré, une teneur en lysine correspondant à un rendement de 20 % environ par rapport au cyanure d'allyle a été déterminée grâce à un analyseur d'amino-acides.

Nous avons isolé également après hydrogénation de XVII, une petite quantité de N-acétyl lysine XVIII.

VI.6. Remarques

La glycination des oléfines fonctionnelles, à l'exception de l'éthyl vinyl éther près, s'est avérée réalisable et conduit à l'acide aminé fonctionnel, sauf dans le cas de certains dérivés acétoxylés.

Il faut noter que la présence importante d'acétamide dans le milieu induit des réactions particulières telles que la désacétoxylation de certains intermédiaires ou l'amido-carbonylation d'un éther d'énol.

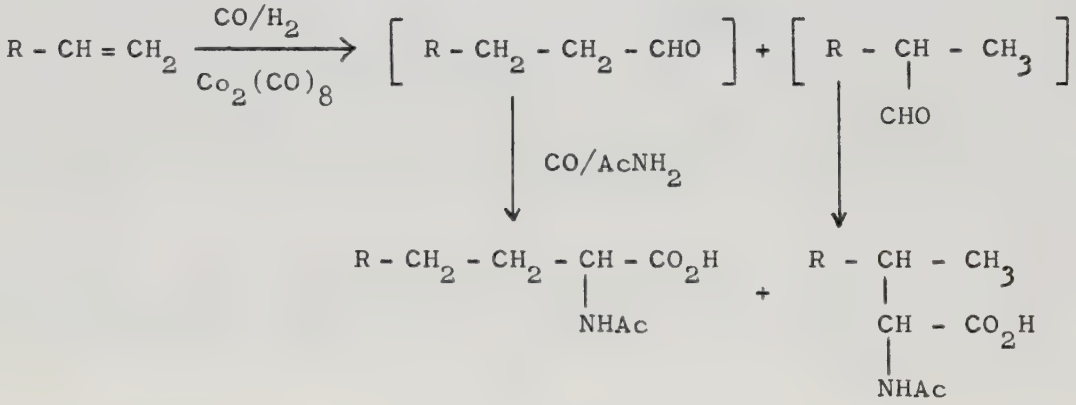
Dans le cas général, la présence d'une fonction sur une oléfine est compatible avec la réaction de glycination et ouvre ainsi une voie vers des composés trifonctionnels.

./.

CONCLUSION

L'idée directrice de cette étude était de réaliser le couplage de deux réactions : l'hydroformylation des oléfines et l'amidocarbonylation des aldéhydes.

Le couplage a été réalisé et conduit dans des conditions très satisfaisantes à un mélange d'acides aminés dont le rapport linéaire/ramifié est approximativement le même que celui observé pour les aldéhydes lors de la simple hydroformylation de la même oléfine. Cette distribution et la présence de quantités notables d'aldéhydes constatée lors de certaines glycinations lentes semble indiquer que les aldéhydes peuvent être des intermédiaires.



Nous avons trouvé, avec l'acétate d'éthyle et le dioxanne, au moins deux solvants compatibles avec la glycination.

L'utilisation de ligands tels que les phosphines ne semble pas favorable.

La glycination d'oléfines fonctionnelles est réalisable dans le cas général et ouvre une voie vers des composés trifonctionnels.

Il reste à étendre cette réaction aux oléfines internes, ce qui permettrait de diversifier encore les substrats glycinables et sans doute d'augmenter la variété des acides aminés ainsi synthétisés.

La glycination des oléfines apparaît donc comme un outil très intéressant pour la synthèse d'acides aminés N-acylés dans les cas où on peut s'accomoder de la présence d'isomères, ce qui est le cas par exemple pour des applications dans le domaine des tensio-actifs.

./.

3ème Partie

Autres réactions de glycination

INTRODUCTION

La réussite rencontrée lors de la glycination des oléfines nous a incités à tenter d'associer à la réaction d'amido-carbonylation des aldéhydes des réactions de carbonylation susceptibles de conduire à des aldéhydes. Ainsi nous avons envisagé la glycination des :

- alcools
- ortho esters
- époxydes
- acétals
- cétals

Pour finir, nous avons tenté de carbonyler des substrats azotés particuliers que sont les amides insaturés.

Cette étude nous a conduit à divers acides aminés dont seulement une partie avait été prévue, l'autre partie résultant de réactivités particulières.

./.

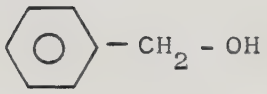
BIBLIOGRAPHIE

La carbonylation de composés aliphatiques et aromatiques portant une fonction oxygénée a fait l'objet d'une revue récente (16).

Nous nous sommes particulièrement intéressés aux réactions utilisant un catalyseur au cobalt.

L'homologation des alcools non déshydratables tels que le méthanol et l'alcool benzylique en dérivés aldéhydiques sont des réactions lentes à très lentes pour le méthanol en comparaison avec l'amido-carbonylation.

$$MeOH \xrightarrow[Co_2(CO)_8]{CO/H_2} MeCH(OMe)_2 \qquad (22)$$



(23)

Les ortho esters se carbonylent aisément (24) et conduisent à l'aldéhyde homologue de l'alcool engagé dans l'ortho ester :

$$R\,C(OR')_3 \xrightarrow[Co_2(CO)_8]{CO/H_2} RCOOR' + R'OH + R'CHO$$

Les conditions opératoires sont très proches de celles de l'amido-carbonylation.

L'hydroformylation des époxydes conduit à des hydroxy aldéhydes ainsi qu'à des produits d'isomérisation (25).

$$R-CH\underset{O}{\diagdown\!\diagup}CH_2 \xrightarrow[Co_2(CO)_8]{CO/H_2} R-\underset{OH}{CH}-\underset{CHO}{CH_2} + R-\underset{CHO}{CH}-\underset{OH}{CH_2} + R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$$

./.

Les époxydes sont très réactifs ainsi que les produits qui en dérivent, aussi les rendements en hydroxy aldéhydes sont assez moyens.

La carbonylation d'acétals ou de cétals n'a été que peu étudiée et l'essentiel des travaux a porté sur les acétals du formol (26). Les autres acétals donnent des réactions très complexes (27) :

$$CH_2(OR)_2 \xrightarrow[Co_2(CO)_8]{CO/H_2} RO - CH_2 - CHO$$

Ces réactions se déroulent dans des conditions beaucoup plus sévères que l'amido-carbonylation des aldéhydes.

Les réactions de carbonylation de substrats oxygénés que nous envisageons impliquent toutes une coupure de liaison C - O, problème mal résolu en soit et l'introduction d'acétamide dans de telles réactions est susceptible d'induire des comportements spécifiques.

./.

Tableau 23

Glycination d'alcools et éthers

Substrat	Temp. °C	Temps h.	Rdt Ac.am. %(1)
MeOH	125	5	0
$PhCH_2OH$	135	4	5 (2)
$(PhCH_2)_2O$	130	5	3 (2)

Conditions expérimentales

Substrat : 0,15 mole
Acétamide : 0,15 mole
Dioxanne : 130 ml
$Co_2(CO)_8$: 1,5 g
Pression totale à froid : 13 MPa
CO/H_2 : 1 : 1

(1) Déterminé par CPG des esters
(2) Ac.am. = N-acétyl phényl-alanine

RESULTATS et DISCUSSION

I - GLYCINATION D'ALCOOLS et ETHERS

Nous avons tenté de glyciner des alcools et un éther dans des conditions opératoires douces en comparaison de celles normalement utilisées en homologation.

La réaction de glycination des alcools non déshydratables pourrait s'écrire :

$$ROH + AcNH_2 + 2\,CO + H_2 \xrightarrow{Co_2(CO)_8} R - \underset{\displaystyle NHAc}{\underset{|}{CH}} - CO_2H + H_2O$$

Les résultats obtenus figurent dans le tableau 23.

La glycination des alcools et éthers se fait difficilement dans les conditions utilisées. Ce comportement sera à prendre en compte pour la suite de notre étude.

Une précédente étude (23) sur la glycination des alcools avait conduit à des rendements satisfaisants dans le cas d'alcools très facilement homologués tels que les alcools anisique et vératrylique. La glycination du méthanol avait nécessité l'emploi d'un promoteur iodé et une température élevée.

La glycination des alcools et éthers semble présenter les mêmes difficultés d'activation que l'homologation.

./.

Tableau 24

Glycination d'ortho esters

Ortho ester	Acétamide / Ortho ester	Acidité %(2)	Rdt Ac.am. %(3)
$HC(OEt)_3$	1	30	47 (4)
$HC(OEt)_3$	2	16	19 (4)
$HC(OBu)_3$ (1)	2	28	52 (5)
$HC(OCH_2Ph)_3$ (1)	1	9	10 (6)

Conditions expérimentales

Ortho ester : 0,2 mole, sauf (1) : 0,1 mole
Dioxanne : 120 ml
$Co_2(CO)_8$: 1 g
Pression à froid : 13 MPa
CO/H_2 : 1 : 1
Température : 110-120°C
Temps : 1 h

(2) par titration à la soude et calculée par mole acide x 100 / mole d'ortho ester
(3) déterminé par CPG et comprend l'ester déjà formé
(4) acide N-acétylamino-2 butyrique
(5) N-acétyl norleucine
(6) N-acétyl phényl-alanine

II - GLYCINATION D'ORTHO ESTERS

A l'opposé de l'alcool libre, l'alcool engagé dans un ortho ester s'homologue facilement. Par analogie, la glycination d'un ortho ester pourrait s'écrire :

$$R'C(OR)_3 + AcNH_2 + H_2 + 2\ CO \xrightarrow{Co_2(CO)_8} R - \underset{\underset{NHAc}{|}}{CH} - CO_2H + R'CO_2R + ROH$$

Les résultats obtenus figurent au tableau 24.

Les réactions sont rapides et conduisent bien à l'acide aminé résultant de la glycination de l'alcool engagé dans l'ortho ester. Il est à noter que cet acide aminé est partiellement estérifié, probablement par réaction de l'ortho ester. De plus, il peut y avoir une consommation d'ortho ester liée à la formation de l'acétal de l'aldéhyde intermédiaire, formation observée dans le cas d'une simple hydroformylation. Ces remarques permettent éventuellement d'expliquer les rendements moyens obtenus.

Il est remarquable de constater que nous obtenons un acide aminé à partir d'un alcool dans des conditions très douces en comparaison avec une glycination directe.

Nous avons noté qu'une concentration élevée en amide affecte globalement la réaction. La température de réaction doit pouvoir être abaissée encore, notamment pour le dérivé benzylique dont la réaction se déroule pendant la montée en température, vers 80-100°C.

La synthèse d'un acide aminé à partir d'un alcool via un ortho ester est réalisable et pourra avantageusement être utilisée quand l'alcool est fragile.

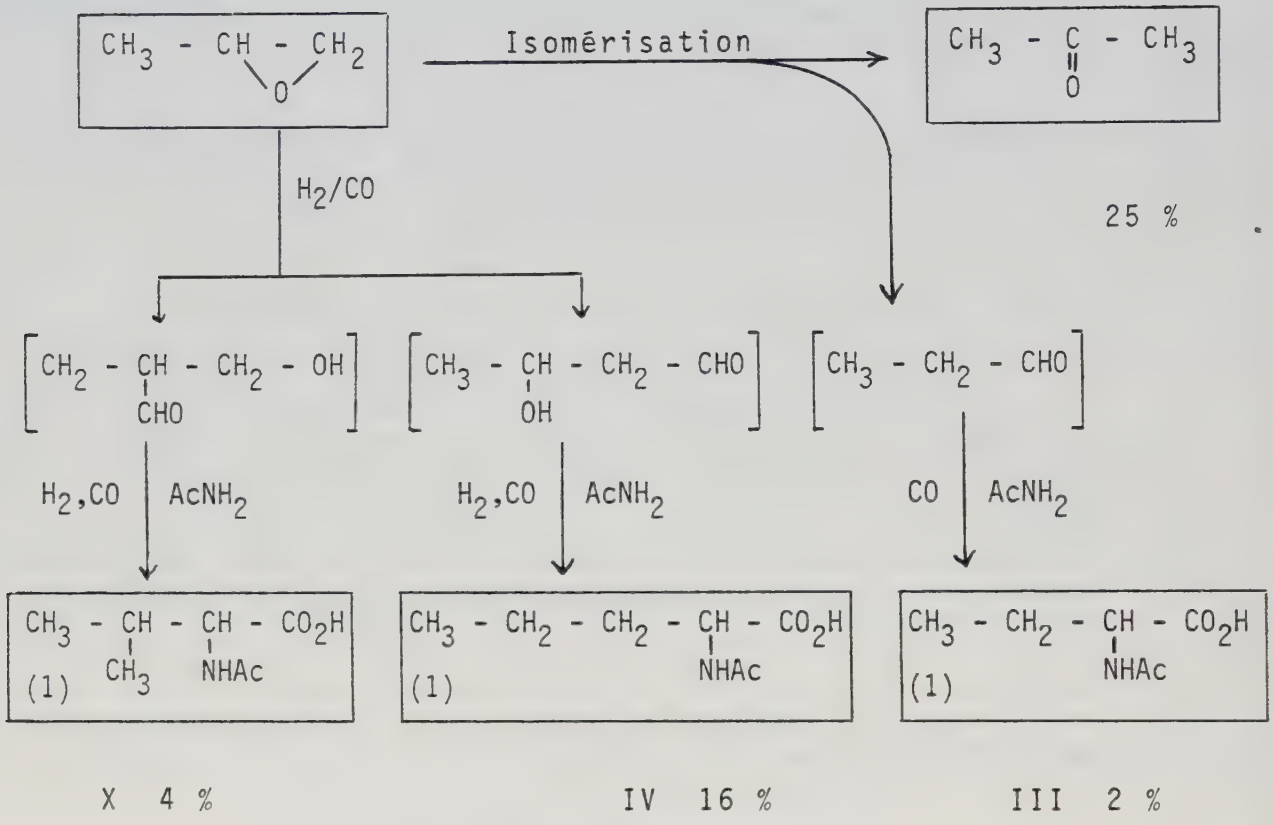
III - GLYCINATION D'EPOXYDES

En oxo, les époxydes conduisent partiellement à des hydroxy aldéhydes.

./.

Figure 3

Glycination de l'oxyde de propylène
Schéma et résultats

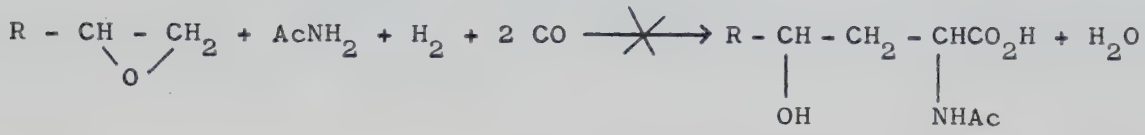


Conditions opératoires

Oxyde de propylène	: 0,15 mole
Acétamide	: 0,15 mole
Dioxanne	: 140 ml
$Co_2(CO)_8$	: 1 g
Température	: 130°C
Pression à froid	: 12 MPa
CO/H_2	: 1:1
Temps	: 30 mn

(1) Déterminé par CPG

La réaction de glycination d'un époxyde pourrait donc s'écrire :



En fait, un essai effectué avec l'oxyde de propylène ne nous a pas permis de mettre en évidence un tel hydroxy acide aminé.

Les produits obtenus et leur origine présumée sont donnés à la figure 3.

Le produit principal, l'acétone, résulte de l'isomérisation de l'époxyde. De plus, nous obtenons un mélange d'acides aminés à 4 et 5 carbones. La formation de l'acide aminé à 4 carbones peut s'expliquer par une isomérisation de l'oxyde de propylène en propanal, puis amido-carbonylation.

Les acides aminés en C_5 semblent provenir d'une glycination accompagnée d'une réduction de la fonction hydroxyle. Leur distribution est analogue à celle des produits d'hydroformylation de l'oxyde de propylène.

Nous pensons que cette perte de fonction hydroxyle est à rapprocher de la désacetoxylation observée dans la glycination de l'acétate de vinyle et dans l'amido-carbonylation de l' α -acétoxy propanal.

La glycination de l'oxyde de cyclohexène a donné lieu à une absorption, mais nous n'avons pu mettre en évidence d'acide aminé et un essai avec l'épichlorhydrine n'a donné lieu à aucune absorption.

La glycination des époxydes conduit donc à des acides aminés équivalents à ceux obtenus à partir d'oléfines. La réaction n'apparaît pas encore très sélective, mais il faut noter que les époxydes semblent plus réactifs que les oléfines correspondantes.

Tableau 25

Glycination des acétals

Acétal (mole)		Amide / Acétal	Acides aminés (1) Type 1 (2)	Acides aminés (1) Type 2 (2)
$CH_2(OMe)_2$	0,1	2	10 (I)	20 (II)
$MeCH(OEt)_2$	0,15	1	55 (II)	10 (III)
$MeCH(OiBu)_2$	0,15	1,3	55 (II)	4 (XII)
$MeCH(OCH_2Ph)_2$	0,08	2	77 (II)	30 (XIX)
$PhCH_2CH(OMe)_2$	0,1	2	45 (XIX)	7 (II)

Conditions expérimentales

Dioxanne : 140 ml
$Co_2(CO)_8$: 1 g
Pression à froid : 12 MPa
CO/H_2 : 1 : 1
Température : 115-125°C
Temps : 1 h.

(1) Déterminé par CPG ; comprend les esters déjà formés et calculé par mole Acide aminé x 100 / mole d'acétal.

(2) Structure (voir répertoire, page 133)

IV - GLYCINATION D'ACETALS

Les carbonylations d'acétals conduisent à des mélanges complexes et, dans le cas des acétals du formol, des produits d'homologation ont pu être caractérisés.

Les réactions de glycination nous ont permis de mettre en évidence deux types d'acides aminés. Les acides aminés de type 1 correspondent à l'amido-carbonylation de l'aldéhyde engagé dans l'acétal ; les acides aminés de type 2 correspondent à la glycination de l'alcool engagé dans l'acétal. La glycination d'un acétal peut s'écrire :

$$R - CH(OR')_2 + AcNH_2 \xrightarrow[Co_2(CO)_8]{CO/H_2} \begin{matrix} R - \underset{\underset{NHAc}{|}}{CH} - CO_2H \\ + \\ R' - \underset{\underset{NHAc}{|}}{CH} - CO_2H \end{matrix} \quad \begin{matrix} \text{type 1 et son ester} \\ \\ \text{type 2 et son ester} \end{matrix}$$

Les résultats obtenus figurent au tableau 25.

Ces réactions se sont révélées rapides et dans la plupart des exemples, l'acide aminé de type 1 est le produit principal. Il semble donc qu'il y ait eu une condensation directe entre amide et acétal avant que ce dernier ne s'homologue, le produit de condensation évoluant ensuite vers l'acide aminé de type 1. De façon plus surprenante, l'acide aminé de type 2 s'est formé à partir d'un groupe alkoxy de l'acétal et ce dans des conditions douces par rapport à celles de l'homologation des alcools. Nous sommes en présence d'une activation de l'alcool engagé dans un acétal analogue à celle observée dans le cas d'un ortho ester. Il semble que la présence de deux groupements alkoxy sur le même carbone soit le minimum nécessaire à une homologation aisée, l'alcool seul ou l'éther symétrique n'étant pas réactifs.

Il faut noter que les acides aminés obtenus sont en partie sous forme ester.

Le diméthyl acétal du benzaldéhyde conduit, comme le benzaldéhyde, à la formation de N-benzyl acétamide mais pas à un dérivé d'alanine (type 2).

./.

Tableau 26

Glycination de cétals

Cétal	Cétone %	Acidité[1] %	Acides aminés [2]	
			Type 1 (3)	Type 2 (3)
$MeC(OMe)_2Me$	n.d.	24	16 (XX)	12 (II)
$EtC(OMe)_2Me$	n.d.	29	17 (XXIII)	28 (II)
$(CH_2)_5C(OMe)_2$	38	38	35[4]	24 (II)

Conditions expérimentales

Cétal : 0,15 mole
Acétamide : 0,15 mole
Dioxanne : 130 ml
$Co_2(CO)_8$: 1,5 g
Pression à froid : 13 MPa
CO/H_2 : 1 : 1
Température : 125°C
Temps : 2 h.

(1) Titration à la soude et calculé par 100 x mole acide / mole cétal

(2) déterminé par CPG, comprend les esters déjà formés et calculé par 100 x mole Ac.am./mole cétal

(3) structure (voir répertoire, page 133)

(4) deux isomères XXI et XXII (3) dans le rapport 10 : 1

En résumé, la glycination d'un acétal conduit à un mélange d'acides aminés provenant pour partie du squelette aldéhydique et pour partie de l'alcool engagé dans l'acétal.

V - GLYCINATION DE CETALS

La réactivité des acétals nous a incité à tenter de carbonyler des cétals en présence d'amide pour obtenir des acides aminés α -dialkylés, produits auxquels nous ne pouvons accéder directement par amido-carbonylation de cétones.

Ces réactions de glycination nous ont permis de mettre en évidence, là aussi, deux types d'acides aminés :

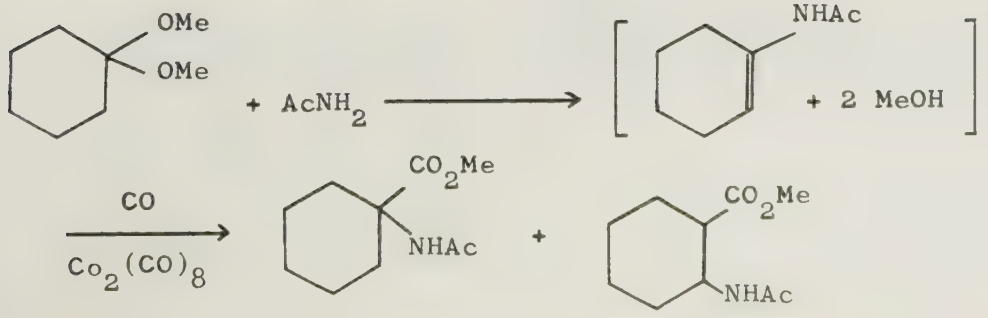
$$R_1R_2C(OR')_2 + AcNH_2 \xrightarrow[Co_2(CO)_8]{CO/H_2} R_1 - \underset{NHAc}{\overset{R_2}{C}} - CO_2H \quad \text{Type 1 et son ester}$$

$$+$$

$$R' - \underset{NHAc}{CH} - CO_2H \quad \text{Type 2 et son ester}$$

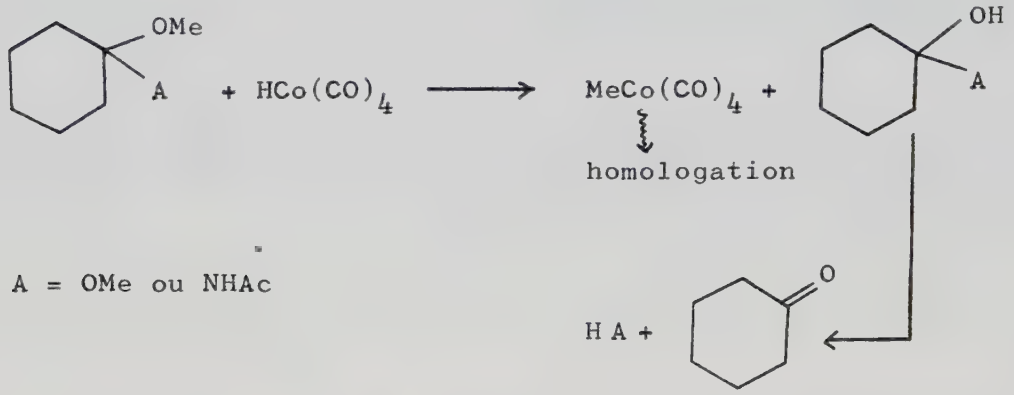
Les résultats obtenus figurent au tableau 26.

Ces réactions sont assez rapides et conduisent à un mélange d'acides aminés partiellement estérifiés. Les acides aminés de type 1 sont les premiers exemples d'obtention d'acides aminés α -dialkylés par une réaction de carbonylation. Nous observons également la formation d'acides aminés à partir de l'alcool engagé dans le cétal (type 2), de cétone libre et d'alcool. De plus, dans le cas du cétal de cyclohexanone, il y a en plus de l'acide aminé de type 1 un composé minoritaire qui pourrait être l'acide (N-acétylamino)-2 cyclohexane carboxylique. Nous pensons qu'il y a eu condensation cetal - amide pour conduire à l'acétamido-1 cyclohexène de formation facile (28) et que ce composé, comme nous le verrons dans le prochain paragraphe, se carbonyle pour donner 2 isomères. Nous n'avons pas trouvé de tels isomères dans le cas des deux autres cétals.



./.

Par ailleurs, nous avons noté la formation de cétone libre qui peut provenir pour partie d'une hydrolyse partielle du cétal par l'eau libérée dans la formation des esters et pour le reste de la coupure O - R impliquée dans la formation de l'acide aminé de type 2.



Dans le cas des acétals, l'aldéhyde éventuellement libéré réagit et donc n'apparaît pas.

En résumé, nous avons réussi à activer les cétones vis-à-vis de l'amido-carbonylation en les engageant sous forme de cétals. Les rendements sont moyens et les produits comportent une partie d'acides aminés dérivant de la glycination de l'alcool engagé dans le cétal et de la cétone libre.

VI - CARBONYLATION D'AMIDES INSATURES

Le premier exemple de synthèse d'acide aminé N-acétylé a été décrit lors de la carbonylation de l'allylacétamide en présence de CO/H_2 et d'un catalyseur au cobalt (4).

Nous avons repris l'exemple de l'allylacétamide et nous avons opéré dans des conditions quelque peu différentes.

L'analyse des produits nous a permis de mettre en évidence en fait 2 acides aminés isomères alors qu'un seul avait été mentionné.

$$CH_2 = CH - CH_2 - NHAc \xrightarrow[Co_2(CO)_8]{CO/H_2} \underset{III}{CH_3 - CH_2 - \underset{\displaystyle CO_2H}{\underset{|}{CH}} - NHAc}$$

$$\underset{XXIV}{CH_3 - \underset{\displaystyle CO_2H}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - NHAc}$$

./.

Tableau 27

Carbonylation de l'allylacétamide

Amide (mmole)	Corréactif (mmole)	Temp. °C	H_2 (3)	CO (3)	Rdt (1) Ac.am.%	$\frac{III}{III+XXIV}$ (2)
50	-	115	0,2	9,5	31	0,71
100	H_2O (170)	150	2	10	9	0,75

Conditions expérimentales

Dioxanne : 150 ml
$Co_2(CO)_8$: 0,5 g
Temps : 3 h

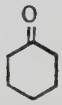
(1) déterminé par CPG et calculé par 100 x somme Ac.am. / mole allylacétamide

(2) déterminé par CPG

(3) en MPa

Tableau 28

Carbonylation de l'acétamido-1 cyclohexène

Enamide (mmol)	Corréactif (mmol)	T °C	CO	H_2	 %	Rdt (2) Ac.am. %	S (1)
55	H_2O (280)	160	10	1	100	0	-
50	PrOH (500)	150	9	2	44	13	0,94
87	——	110	5	5	15	8	0,83

Conditions expérimentales

Dioxanne : 150 ml

$Co_2(CO)_8$: 0,5 g

Temps : 4 h.

(1) S = XXI / (XXI + XXII)

(2) Déterminé par CPG

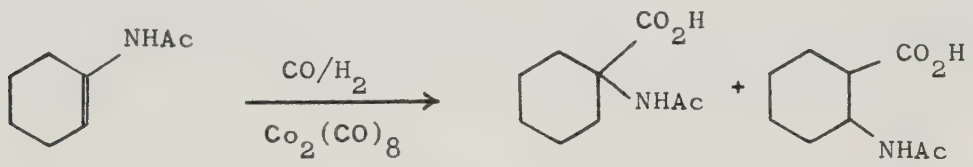
Les résultats obtenus figurent au tableau 27.

La meilleure carbonylation s'est déroulée sans apport d'eau et à une vitesse peu élevée.

Nous ignorons si l'isomérisation de la double liaison de l'amide précède totalement la carbonylation ou non, aussi nous ne pouvons affirmer qu'un ènamide conduise à deux acides aminés. Par contre, nous pouvons conclure qu'un β -amido alkylcobalt carbonyle est susceptible de conduire à un β -amido acide et donc élargir le cas de l' α -amido alkylcobalt carbonyle supposé intervenir dans l'amido-carbonylation des aldéhydes.

La sélectivité de l'amido-carbonylation en dérivé α -aminé, si cette réaction passe par un intermédiaire de type ènamide, ne pourrait alors s'expliquer que par une addition totalement régiosélective de l'espèce catalytique sur la double liaison pour conduire au complexe α-amido alkylcobalt carbonyle. Cette hypothèse est peu vraisemblable mais ne peut être écartée.

Nous avons étudié par ailleurs la carbonylation d'un ènamide vrai assez facilement accesssible, l'acétamido-1 cyclohexène, en présence ou non d'un corréactif. Curieusement, même en conditions anhydres, nous observons une hydrolyse partielle en cyclohexanone et la formation de deux acides aminés isomères.



XXI XXII

Les résultats obtenus figurent au tableau 28.

Ces carbonylations sont, comme dans le cas précédent, assez lentes et la consommation de gaz est importante en regard des produits dosés.

Quoique l'acide aminé minoritaire soit insuffisamment caractérisé, nous pouvons penser que la carbonylation d'un ènamide vrai conduit à 2 acides aminés isomères.

A partir des deux exemples considérés, nous pouvons constater que la carbonylation d'amides insaturés n'apparaît pas régiosélective et par conséquent, il est difficile de supposer l'intervention de tels composés dans l'amido-carbonylation des aldéhydes ou dans la glycination des oléfines.

CONCLUSION

Notre étude a montré qu'il est possible d'étendre les possibilités synthétiques de la glycination des oléfines à d'autres composés. En particulier, nous avons montré que :

- les alcools et les éthers se glycinent difficilement ;

- les ortho esters conduisent aisément au produit de glycination de l'alcool engagé dans l'ester ;

- les époxydes sont réactifs, mais conduisent aux mêmes produits que les oléfines ;

- les acétals et les cétals conduisent à 2 acides aminés, l'un résultant de l'amido-carbonylation du dérivé carbonylé, l'autre provenant de la glycination de l'alcool engagé dans le substrat.

En dehors des alcools, ces réactions sont rapides et se déroulent dans des conditions de pression et de température peu sévères.

La carbonylation d'amides insaturés a conduit à des acides aminés isomères, aussi il semble possible d'écarter l'hypothèse d'un ènamide intermédiaire dans l'amido-carbonylation des aldéhydes.

Nous pouvons remarquer également que l'alcool engagé dans un acétal ou un cétal est plus réactif que l'alcool libre. Ce comportement rappelle celui des ortho esters en carbonylation.

Cependant, nous ignorons quelle est la part de l'acétamide dans cette réactivité particulière et de ce fait une éventuelle application dans l'homologation des alcools est aléatoire.

./.

CONCLUSION et PERSPECTIVES

L'étude de l'amido-carbonylation des aldéhydes nous a permis de préciser les traits importants de cette synthèse catalytique d'amino acides N-acylés. En particulier, nous avons mis en évidence la différence de réactivité liée à la structure des aldéhydes et l'importance du choix d'un amide d'acide aliphatique.

Au cours de l'étude du cas du formol, nous avons trouvé une nouvelle synthèse pour les dérivés N-acylés de l'acide imino-diacétique L'obtention de tels dérivés par cette voie économique permet d'envisager leur utilisation comme détergents doux ou comme chélatants.

En effectuant la carbonylation d'une oléfine en présence d'un équivalent d'amide, nous avons montré que la glycination directe d'une oléfine est réalisable et conduit à un mélange d'acides aminés N-acylés isomères. Ces travaux sont à l'origine d'une application industrielle éventuelle. En effet, l'aptitude des dérivés d'acides aminés à stabiliser des micro-émulsions permet d'envisager leur utilisation dans la récupération assistée du pétrole et la Société Nationale Elf Aquitaine et l'Institut Français du Pétrole développent un projet dans ce sens.

La glycination a été étendue à des oléfines fonctionnelles et nous avons mis en évidence des comportements spécifiques.

Afin d'étendre encore les possibilités synthétiques des carbonylations en présence d'amides, nous avons tenté de glyciner d'autres substrats que les oléfines ; en particulier, nous avons observé des réactivités intéressantes dans le cas des ortho esters, époxydes, acétals et cétals, ce qui permet d'envisager une diversification des sources d'acides aminés.

L'aspect mécanistique des carbonylations en présence d'amides n'a pas été étudié particulièrement, aussi reste-t-il à préciser pourquoi les dérivés du cobalt sont les seuls, à ce jour, à catalyser cette réaction.

./.

BIBLIOGRAPHIE

(1) H. WAKAMATSU, J. UDA, N. YAMAKAMI
Chem. Comm. 1971, 1540

(2) H. WAKAMATSU
Sekiyu Gakkai Shi 17, 105 (1974)

(3) Brevet français (AJINOMOTO) 2 . 089 . 136
C.A. 84 ; 4481 q (1975)

(4) S. SATO
Nippon Kagaku Zasshi 90, 404 (1969)
C.A. 71 21828 g (1969)

(5) S. SATO, M. TAKESADA, H. WAKAMATSU
Nippon Kagaku Zasshi 90, 579 (1979)
C.A. 71, 49178 u (1969)

(6) J.J. PARNAUD, G. CAMPARI, P. PINO
J. Mol. Cat. 6, 341 (1979)

(7) Brevet Français (AJINOMOTO) 2.266.694

(8) W.A. NOYES, D.B. FORMAN
J. Am. Chem. Soc. 55, 3493 (1933)

(9) R. SLOTA, P. LE HENAFF
C.R. Acad. Sc. Paris, 268, 1389 (1969)

(10) B.L. BOOTH, M. GARDNER, R.L. HAZELDINE
J. Chem. Soc., Dalton 1975, 1863

(11) F. UNGVARY
J. Organometal. Chem. 1972, 363

(12) H.W. STERNBERG, I. WENDER, R.A. FRIEDEL, M. ORCHIN
J. Am. Chem. Soc. 75, 2717 (1953)

(13) I. MIYAGAWA, W. GORDY
J. Am. Chem. Soc. 83, 1036 (1961)

(14) J.E. BALDWIN, R.G. PUDUSSERY
J. Am. Soc. Chem. Comm. 1968, 408

(15) M. ORCHIN
Acc. Chem. Res. 14, 259 (1981)

./.

(16) P. PINO, F. PIACENTI, M. BIANCHI
" Organic Synthesis via Metal Carbonyls " Vol. 2

I. WENDER, P. PINO
Wiley, New-York, N-Y 1977

(17) B. CORNILS
" New synthesis with carbone monoxyde "

J. FALBE A.
Springer Verlay, Berlin, Heidelberg, New-York 1980

(18) C. BOTTEGHI, S. GLADIALI, V. BELLAGAMBA, R. ERCOLI, A. GAMB
Chim. Ind. 62 p 604 et 757 (1980) ; 63, 29 (1981)

(19) H. ADKINS, G. KRSEK
J. Am. Chem. Soc. 71, 3051 (1949)

(20) Y. ONO, S. SATO, M. TAKESADA, H. WAKAMATSU
J. Chem. Soc., Chem. Comm. 1970, 1255

(21) Brevet Américain 2.437.600 (1948)

(22) G. ALBANESI
Chim. Ind. 55, 319 (1973)

(23) Brevet Français (AJINOMOTO) 2.211.451

(24) F. PIACENTI, C. CIONI, P. PINO
Chem. Ind. 1960, 1240

(25) C. YOKOKAWA, T. WATANABE, Y. TAKEGAMI
Bull. Chem. Soc. Japan 37, 677 (1964)

(26) Brevet Américain 2.449.470 (1948)

(27) B.I. FLEMING, H.I. BOLKER
Can. J. Chem. 54, 685 (1976)

(28) S. JULIA, G. BOURGERY
C.R. Acad. Sc. Paris, t 264 p 333 (1967)

(29) Brevet Américain 2.790.778 (1953)

(30) M. BIANCHI, U. MATTEOLI, P. FREDIANI, F. PIACENTI
J. Organometal. Chem. 120, 97 (1976)

PARTIE

EXPERIMENTALE

TECHNIQUES GENERALES

Appareillage

Les réactions de carbonylation sont effectuées dans un autoclave de 300 ml, Autoclave Engineers Inc. muni d'un système d'agitation type Magnedrive (schéma 2). La pression de service de l'autoclave est de 35 MPa et la vitesse d'agitation de 1500 tours/minute. Le chauffage est assuré par un four solidaire de l'autoclave et relié à un système de régulation de température. L'inertie de l'ensemble conduit à une montée en température assez longue et par conséquent à une imprécision sur les temps de réaction.

Analyses

Les chromatographies en phase gazeuse sont réalisées sur du matériel Intersmat, de types IGC 15, 121 FL et 120 ML, équipé de détecteurs à ionisation de flamme ou catharomètres.

Les colonnes utilisées sont du type 1/8 pouce et sont garnies de Chromosorb W 80/100 Mesh imprégné de 0,5 à 10 % de phase stationnaire. Les principales phases stationnaires utilisées sont :

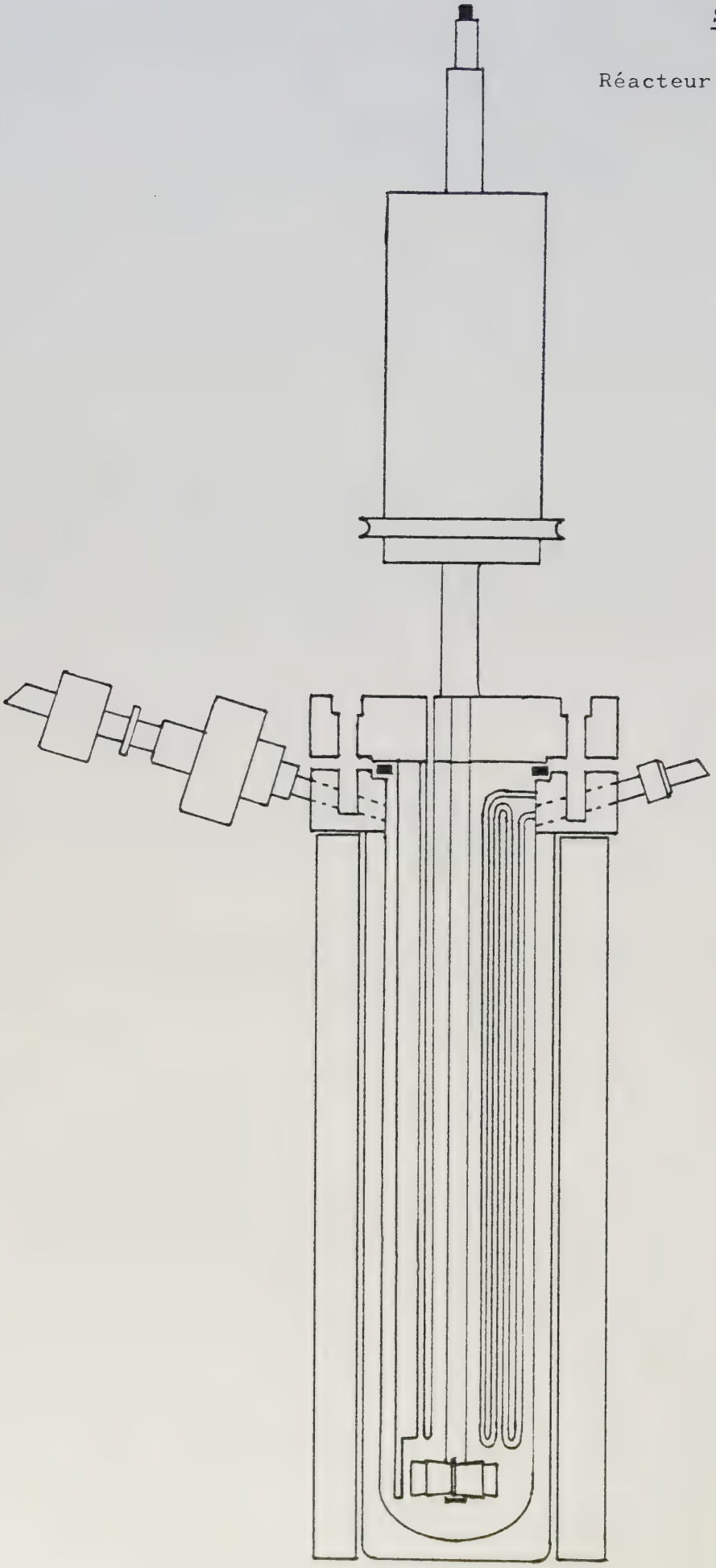
- succinate de diéthylèneglycol (DEGS)
- Dexsil 300
- Silar 9 CP
- Carbowax 20 M

De plus, nous utilisons très souvent une colonne commercialisée par Chrompack sous la référence 6505. Cette colonne, étudiée par (1) pour assurer la séparation des esters propyliques d'acides aminés N-acétylés, est une colonne en verre remplie de Chromosorb WAW 100-120 Mesh et comportant 0,31 % Carbowax 20 M, 0,28 % Silar 5 CP et 0,06 % Lexan. Pour simplifier, nous appelons cette colonne AAC pour " Amino-Acid Column ".

./.

Schéma 2

Réacteur de carbonylation



Les analyses spectrales sont réalisées ainsi :

- IR : Perkin Elmer 457
- RMN ^1H : Varian A 60 et Varian CFT 20
- RMN ^{13}C : Varian CFT 20
- S.M. : AEI MS 12
- Couplage SM/CPG : Kratos MS 80 équipé d'une colonne Silar 9 CP à 10 %

Les points de fusion sont déterminés sur microscope à platine chauffante Reichert.

Solvants et réactifs

Tous les solvants et réactifs susceptibles de se peroxyder (dioxanne, oléfine) sont passés sur une colonne d'alumine neutre et sont conservés à l'abri de l'air.

Les aldéhydes ou autres réactifs sont, sauf avis contraire, des produits commerciaux. Ils sont distillés et stockés en chambre froide.

Les amides sont des produits commerciaux de pureté suffisante pour être employés en l'état.

Le précurseur catalytique $Co_2(CO)_8$ est commercialisé par Alpha et est conservé au congélateur.

Protocole de carbonylation

Les réactifs et le solvant sont introduits dans la cuve de l'autoclave, puis le précurseur catalytique, rapidement pesé à l'air, est ajouté et l'autoclave scellé. On procède à 2 ou 3 purges du système par 1 MPa de gaz de synthèse sous agitation. L'autoclave est ensuite pressurisé et, en absence de fuite constatée sur 15 mn, mis en chauffe. La température de régime est atteinte en 15 à 30 mn. Agitation et chauffage sont maintenus jusqu'à la fin de l'absorption. Après refroidissement complet, les gaz sont évacués lentement, l'autoclave est ouvert et le mélange réactionnel retiré à l'aide d'une pipette. Ce mélange est volumé et conservé en erlen bouché.

./.

ANALYSE DU MELANGE REACTIONNEL

• Acidimétrie

2 à 10 ml du mélange réactionnel sont titrés, après dilution dans du méthanol, par de la soude méthanolique N/10 en présence de phénolphtaléine comme indicateur.

• Chromatographie gazeuse

- Le mélange réactionnel brut est analysé par CPG et on détermine à l'aide d'un étalon la conversion ou la formation de produits directement analysables tels que aldéhydes et oléfines.

- Les produits acides, en particulier les acides aminés N-acylés, ne pouvant être directement analysés par CPG, nous avons recours à différentes méthodes pour en faire des dérivés analysables par CPG.

• Identification

On compare le comportement de l'échantillon et d'un échantillon authentique sur deux colonnes CPG différentes.

• Dosage des acides aminés N-acylés

Méthode A

A une partie du mélange réactionnel (quelques ml), on ajoute une masse connue d'un acide aminé N-acétylé. Le solvant est éliminé sous vide et on reprend par un excès de n-butanol auquel on ajoute quelques gouttes d'acide perchlorique à 60 %. Le mélange est porté à ébullition et on entraîne l'eau d'estérification par azéotropie. Après 15 mn, le mélange est refroidi, extrait à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau salée. La phase organique, séchée sur sulfate de magnésium, est alors analysée par CPG. L'analyse est faite sur colonne DEGS (méthode A_1) ou colonne AAC (méthode A_2). Après détermination du coefficient de réponse, on calcule le rendement en acides aminés de la carbonylation.

./.

Méthode B

Cette méthode s'inspire du protocole préconisé par R.F. ADAMS (1) pour analyser les amino-acides provenant de l'hydrolyse de protéines.

On ajoute une quantité connue d'un acide aminé N-acétylé étalon à une fraction connue du mélange réactionnel et on élimine le solvant sous vide. Le résidu est repris par du propanol saturé d'acide chlorhydrique. Cette solution est placée dans un tube en verre épais comportant un bouchon à vis, en ménageant un volume mort important. Le tube fermé est placé dans une nacelle grillagée plongeant dans un bain d'huile à 100-110°C. Après 20 mn, le tube est retiré et refroidi, puis ouvert, et le contenu est concentré sous vide léger. Le résidu est repris à l'acétate d'éthyle et lavé avec un volume égal d'eau salée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et l'analyse est faite sur colonne AAC.

On a procédé également à des essais de réacétylation du résidu après traitement au propanol/HCl sans noter de différences notables dans les résultats de l'analyse.

Méthode C

On ajoute une quantité connue d'étalon à une fraction du mélange et on évapore à sec. On redissout dans un peu de méthanol et on ajoute lentement sous agitation une solution éthérée de diazométhane jusqu'à persistance de la coloration jaune et arrêt du dégagement gazeux. La solution finale est débarrassée de son excès de diazométhane par un léger bullage d'azote. La solution est ensuite analysée par CPG sur colonne AAC.

Ces méthodes d'analyses par CPG avec étalon comportent certaines imprécisions liées essentiellement à l'estérification et la reproductibilité de l'analyse CPG. Cependant, après de nombreux essais, on estime que les rendements déterminés par cette méthode comportent une erreur relative d'environ 5 %, donc par exemple Rdt AA % = (70 ± 3,5) %.

./.

1ère Partie

AMIDO-CARBONYLATION D'ALDEHYDES

1ère Partie

AMIDO-CARBONYLATION D'ALDEHYDES

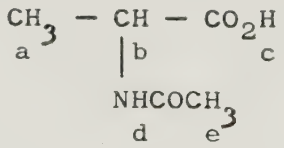
I.1. AMIDO-CARBONYLATION D'ALDEHYDES ALIPHATIQUES

• Ethanal

On met à réagir l'éthanal suivant le protocole décrit et dans les conditions figurant dans le tableau 1.

Après réaction, on retire du réacteur une solution rouge orangée contenant 134 mmoles d'acide. Le dosage de l'acétyl alanine par CPG, suivant la méthode B utilisant l'acétyl leucine comme étalon, donne un rendement de 65 % en acétyl alanine. Une partie du mélange réactionnel est évaporée à sec, reprise par de l'acétate d'éthyle et lavée à l'eau acidulée. Après séchage et concentration, on obtient des cristaux encore souillés de cobalt. Après deux cristallisations dans l'acétone, on obtient un point de fusion de 136-137°C (litt. : 136-138°C).

Spectre RMN (DMSO d_6)



II

N-acétyl alanine

Protons	Ha	Hb	Hc	Hd	He
δ (ppm)	1,3(d)	4,25(m)	10	8,2(d)	1,85(s)
Nombre	3	1	1	1	3

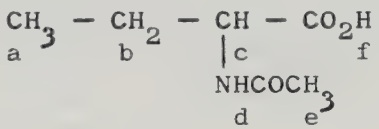
./.

• Propanal

On met à réagir le propanal suivant le protocole décrit et dans les conditions figurant au tableau 1.

Le mélange réactionnel final est jaune clair et contient 120 mmoles d'acide. Une partie du mélange réactionnel est évaporée à sec puis reprise à l'eau. On ajoute alors Na_2CO_3 jusqu'à ce que le pH soit 7-8 et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ensuite acidifiée jusqu'à pH 1 à l'aide d'acide sulfurique et extraite deux fois avec un volume équivalent d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée et évaporée à sec puis reprise à l'acétone à chaud. Après deux cristallisations dans l'acétone, on obtient des cristaux blancs, dont le point de fusion est 126-128°C. L'acide N-acétyl α-amino butyrique (F = 129-131°C ; AcOEt) est caractérisé par RMN et par analyse de ses esters en CPG. La détermination du rendement se fait suivant la méthode B, en utilisant la N-acétyl phényl-alanine comme étalon :

Spectre RMN (DMSO d_6)



III

Acide N-acétyl amino-2 butyrique

Protons	Ha	Hb	Hc	Hd	He	Hf
δ (ppm)	0,9(t)	1,5-2,1(m)	4,2(m)	8,2(d)	1,9(s)	10
Nombre	3	2	1	1	3	1

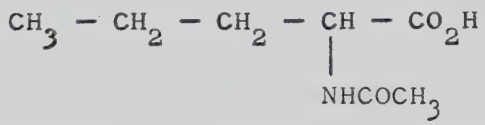
• Butanal

On met à réagir du butanal selon le protocole décrit et dans les conditions figurant au tableau 1.

Le mélange réactionnel final est rouge foncé et des cristaux apparaissent au repos. Ces cristaux, après une recristallisation dans l'acétate d'éthyle, sont encore colorés en violet et ont un point de fusion de 110°C (N-acétyl norvaline, °F = 118°C ; eau). La structure IV est confirmée par l'étude des esters en CPG. La cristallisation spontanée observée en fin de réaction, a fourni 10,8 g de cristaux titrant 97 % d'acide (% basé sur la structure IV).

./.

Les eaux-mères contiennent 58 mmoles d'acide et leur analyse CPG est effectuée suivant la méthode C, en utilisant comme étalon la N-acétyl phényl-alanine.



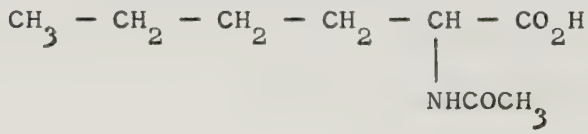
IV

N-acétyl norvaline

• Pentanal

On met à réagir du pentanal suivant le protocole décrit et dans les conditions figurant dans le tableau 1.

Le mélange réactionnel final est jaune clair et contient 147 mmoles d'acide. Une partie du mélange est traitée par salification (cf. I.1. Propanal) et conduit après deux cristallisations dans l'acétone à des cristaux fondant à 105°C. La structure V (litt. °F = 112°C ; eau) est confirmée par analyse des esters en CPG. Le dosage de V est effectué suivant la méthode B, avec la N-acétyl phényl-alanine comme étalon.



V

N-acétyl norleucine

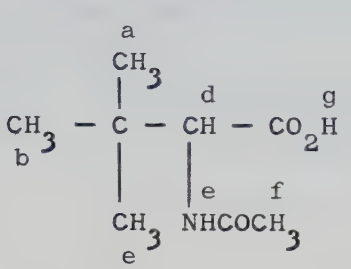
• Diméthyl-2,2 propanal

La réaction est effectuée suivant le protocole décrit et dans les conditions indiquées au tableau 1.

Le mélange réactionnel final est constitué d'une solution de couleur orangée et d'un solide pulvérulent blanc. On obtient 8,6 g de cristaux très fins qui se subliment partiellement pendant le chauffage, pour fondre finalement à 235°C.

./.

La structure VI (litt. °F = 234 ; eau) est confirmée par RMN. Les eaux-mères contiennent 12 mmoles d'acide, dont 6 mmoles de VI (détermination par la méthode B, utilisant la N-acétyl norleucine comme étalon).



VI

Spectre RMN (DMSO d_6) N-acétyl pseudoleucine

Protons	Ha	Hb	Hc	Hd	He	Hf	Hg
δ (ppm)	1(s)			4,25(d)	8(d)	1,95(s)	n.d.
Nombre	9			1	1	1	1

- Amido-carbonylation simultanée d'aldéhydes linéaire et ramifié

On place dans l'autoclave :

- 6,45 g (75 mmoles) de méthyl-2 butanal
- 6,45 g (75 mmoles) de pentanal
- 4 g heptane (étalon pour CPG aldéhydes)
- 8,85 g (0,15 mole) acétamide
- 6 g de N-acétyl alanine (étalon pour CPG des acides aminés)
- 0,5 g $Co_2(CO)_8$
- 130 ml dioxanne

Après purge, le réacteur est pressurisé à 12 MPa avec un mélange CO/H_2 = 1:1 et la température du réacteur est amenée à 100°C. Dans ces conditions, la réaction dure environ 4 heures et on prélève régulièrement quelques ml de mélange réactionnel.

Ces prélèvements sont analysés par CPG :

- sur colonne Carbowax 20 M pour déterminer la conversion des aldéhydes (étalon = heptane) ;

./.

- sur colonne Carbowax 20 M + KOH pour apprécier la conversion de l'acétamide ;

- sur colonne AAC après estérification au diazométhane d'une partie du prélèvement (étalon = N-acétyl alanine).

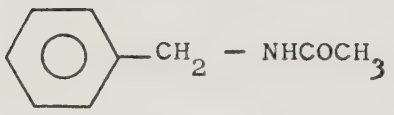
Les résultats obtenus ont permis d'établir les courbes de la figure 1 et le tableau récapitulatif 2.

I.2. AMIDO-CARBONYLATION D'UN ALDEHYDE AROMATIQUE

• Benzaldéhyde

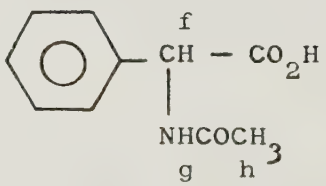
On met à réagir selon le protocole décrit, 0,15 mole de benzaldéhyde, 0,15 mole d'acétamide, 1 g de $Co_2(CO)_8$ et 150 ml de dioxanne. On introduit dans le réacteur du CO contenant 1 % d'H_2, jusqu'à ce que la pression du gaz soit de 10,5 MPa. Le réacteur est porté à 140°C sous agitation pendant 4 heures. Le mélange réactionnel final est de couleur rouge sombre et contient 15 mmoles d'acide. L'analyse directe en CPG sur colonne AAC met en évidence, en plus des réactifs non convertis, la présence de N-benzyl acétamide VII, représentant environ 15 % du benzaldéhyde engagé. La structure VII est confirmée par analyse comparative en CPG avec un échantillon authentique.

L'analyse du mélange par CPG suivant la méthode B, permet de mettre en évidence une faible quantité de VIII, l'analyse étant perturbée par la présence de VII. Une partie du mélange réactionnel est traitée par salification (cf. I.1.) et permet d'isoler après cristallisation dans l'acétate d'éthyle, quelques cristaux fondant à 195°C (litt. : 199-203°C).



VII

N-benzyl acétamide



VIII

N-acétyl phényl-glycine

./.

Spectre RMN (DMSO) de VIII

Proton	Ha, b, c, d, e,	Hf	Hg	Hh
δ (ppm)	7,35(s)	5,3(d)	8,5(d)	1,85(s)
Nombre	5	1	1	3

I.3. AMIDO-CARBONYLATION D'ALDEHYDES PARTICULIERS

• Acide glyoxylique $CHO-CO_2H$, H_2O

On met à réagir selon le protocole décrit, 0,2 mole de monohydrate d'acide glyoxylique, 0,2 mole d'acétamide et 1 g de $Co_2(CO)_8$ dans 80 ml de dioxanne. On introduit le mélange gazeux CO/H_2 1 : 1, jusqu'à une pression de 5 MPa et la température est élevée à 160°C. On admet alors du mélange CO/H_2 1 : 1 jusqu'à ce que la pression du gaz soit de 10 MPa. On ne constate aucune absorption de gaz durant 3 heures. L'analyse n'a pas été poursuivie, la réaction étant jugée négative.

• Glyoxylate d'éthyle $CHO-CO_2Et$

On place dans le réacteur, suivant le protocole décrit, 0,2 mole de glyoxylate d'éthyle préparé selon (6), 0,2 mole d'acétamide, 1 g de $Co_2(CO)_8$ et 80 ml de dioxanne. Le réacteur est pressurisé à 10 MPa par un mélange CO/H_2 1 : 1 et sa température est élevée à 90-100°C. 0,1 mole de gaz est absorbée en 4 heures.

L'analyse CPG du mélange réactionnel sur colonne DEGS ne met pas en évidence de produit nouveau.

II. AMIDO-CARBONYLATION DES ALDEHYDES - EFFET DE LA NATURE DE L'AMIDE

On carbonyle l'éthanal en présence de différents amides, suivant le protocole décrit et dans les conditions opératoires figurant au tableau 3.

./.

• Carbonylation de l'éthanal en présence d'acétamide

cf. partie expérimentale I.1.

• Carbonylation de l'éthanal en présence de N-éthyl acétamide

Le mélange réactionnel final est jaune clair et contient 90 mmoles d'acide (60 %). Le dosage de la N-acétyl-N-éthyl alanine II E par la méthode C, utilisant la N-acétyl phényl-alanine comme étalon, conduit à un rendement de 49 %.

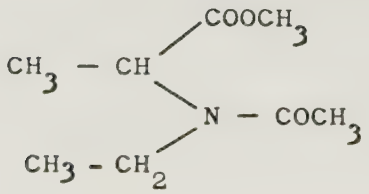
L'étude des produits de réaction estérifiés au diazométhane par couplage CPG/SM, permet de confirmer la présence de N-acétyl-N-éthyl alanine dans le mélange réactionnel ainsi que la présence de N-éthyl acétamide non converti.

Caractérisation de II E :

Spectre de masse après traitement au diazométhane

m/e	Attribution
173	P
130	P-$COCH_3$
114	P-$COOCH_3$
102	P-$COCH_3$-CH_2CH_3 + H
86	N(CH_2CH_3)$COCH_3$

Structure proposée



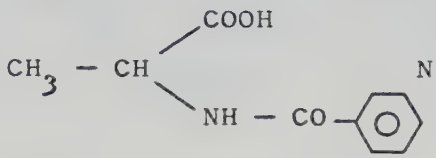
PM = 173

N-acétyl-N-éthyl alaninate de méthyle

• Carbonylation de l'éthanal en présence de benzamide

Le mélange final est jaune-vert et contient 44 mmoles d'acide (30 %). Son analyse en CPG sur colonne AAC met en évidence, en plus de benzamide non converti, la présence d'un produit en quan-

tité notable de structure non élucidée. L'analyse d'une partie du mélange réactionnel, suivant la méthode B, met en évidence la présence de N-benzoyl alanine II B, à côté du produit inconnu et inchangé déjà cité. Un échantillon authentique pour CPG de l'ester propylique de II B est préparé ainsi : méthode B à partir d'alanine puis acylation par le chlorure de benzoyle en présence de triéthylamine. Le dosage de II B par la méthode C utilisant la N-acétyl phényl-alanine comme étalon, conduit à un rendement de 15 %.



N-benzoyl alanine II B

• Carbonylation de l'éthanal en présence de trifluoroacétamide

La réaction se déroule en deux périodes de 7 et 8 heures séparées par un repos d'une nuit. Le mélange final est orangé et contient 35 mmoles d'acide (20 %). L'analyse suivant la méthode B, en présence de N-acétyl phényl-alanine comme étalon, ne met pas en évidence la présence de dérivés d'acides aminés.

III. AMIDO-CARBONYLATION DES ALDEHYDES - INFLUENCE DE LA COMPOSITION DU GAZ DE SYNTHESE

Les carbonylations en présence de CO pur font appel au protocole décrit et se déroulent dans les conditions figurant au tableau 4.

Les carbonylations en présence de mélange CO/H_2 ont été décrites au paragraphe I.1.

• Amido-carbonylation du butanal en présence de CO seul

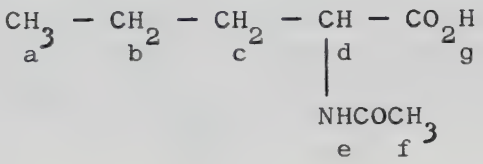
Le mélange réactionnel est rouge foncé et comporte un précipité qui est filtré, lavé avec un peu d'acétate d'éthyle et séché (4 g). Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient des cristaux blancs qui fondent à 112-113°C. Les eaux-mères contiennent 67 mmoles d'acide et sont analysées par la méthode C en présence de N-acétyl phényl-alanine comme étalon. Le rendement global de IV s'élève à 49 %.

./.

Caractérisation de IV

- °F = 112-113°C (AcOEt) (Litt. : 118°C ; H_2O)

- Spectre RMN (DMSO d_6)



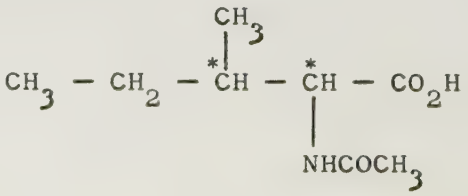
Protons	Ha	Hb	Hc	Hd	He	Hf	Hg
δ (ppm)	0,9(t)	1,2 → 1,8(m)		4,3(m)	8,2(d)	1,9(s)	n.d.
Nombre	3	4		1	1	3	(1)

• Amido-carbonylation du diméthyl-2,2 propanal en présence de CO seul

Le mélange réactionnel est rouge foncé et contient une suspension. Après filtration, lavage au dioxanne et séchage, le produit fond à 235°C et se sublime partiellement pendant le chauffage. On obtient ainsi 7,5 g de fins cristaux blancs. Les eaux-mères sont analysées comme au paragraphe I.1. Le rendement global en VI est de 47 %. Le spectre RMN du produit obtenu est identique à celui décrit au paragraphe I.1.

• Amido-carbonylation du méthyl-2 butanal en présence de CO pur

Le mélange réactionnel est rouge foncé et contient des cristaux. Après filtration et rinçage avec un peu d'acétate d'éthyle, on obtient 10 g de cristaux blancs qui, après recristallisation dans un mélange éther / acétone, fondent à 161°C. Les eaux-mères contiennent 48 mmoles d'acide et sont analysées par la méthode B en utilisant la N-acétyl phényl-alanine comme étalon. Le rendement global en IX est de 68 %.

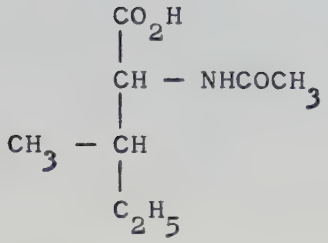


IX

./.

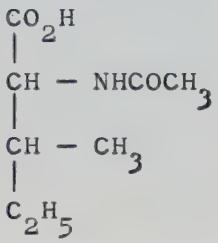
La structure plane IX comporte deux carbones asymétriques (*) voisins et correspond à un couple de diastéréoisomères IXa et IXb.

Leurs représentations selon la convention de FISCHER sont :



IX a

N-acétyl DL-alloisoleucine



IX b

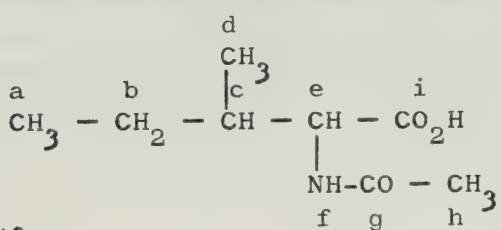
N-acétyl DL-isoleucine

Caractérisation de IX

- F = 161°C IX a F = 168°C
  IX b F = 116°C

- RMN ^1H (C_5D_5N)

Protons	Ha	Hb	Hc	Hd	He	Hf	Hh
δ (ppm)	1,1(t)	1,7(m)	2,3(m)	1,15(d)	5,4(m)	2,6(d)	2,2(s)
Nombre	3	2	1	3	1	1	3



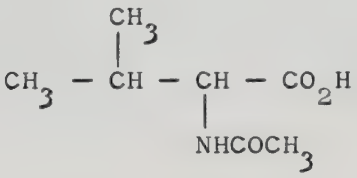
- RMN ^{13}C

Carbone	Ca	Cb	Cc	Cd	Ce	Cg	Ch	Ci
δ (ppm)	12	27	38	16	57	172	23	175
Nature	CH_3-	-CH_2-	-CH-	CH_3-	-CH-	C = O	CH_3-	C = O

./.

• Amido-carbonylation du méthyl-2 propanal en présence de CO seul

Le mélange réactionnel est rouge foncé et contient des cristaux. Après 48 heures au repos, les cristaux sont filtrés et lavés à l'acétate d'éthyle. On obtient 14 g de cristaux rosés qui fondent à 146°C et titrent 95 % d'acide (basé sur la structure X). Les eaux-mères sont anlysées suivant la méthode B, en utilisant la N-acétyl leucine comme étalon. Le rendement global en X est de 75 %. La structure X est en accord avec le point de fusion trouvé (litt. : 149°C) et l'analyse comparée des esters propyliques de l'échantillon et d'un échantillon authentique en CPG sur colonnes Silar 9 CP et AAC.



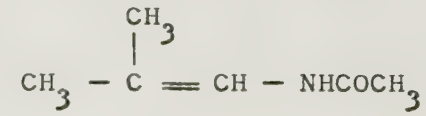
X

N-acétyl valine

• Amido-carbonylation du méthyl-2 propanal sous CO seul, en présence de dodécène-1

La réaction est mise en oeuvre suivant le protocole décrit et dans les conditions figurant au tableau 5.

Le mélange réactionnel est marron orangé et contient un précipité en suspension. Par filtration, on obtient 4 g de solide rose qui, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, conduit à des cristaux fondant à 145°C. Les eaux-mères sont dosées par la méthode C, en utilisant la N-acétyl phényl-alanine comme étalon. On détermine par CPG une conversion de 60 % du dodécène-1 engagé en utilisant le tétradécane comme étalon. Le rendement global en composé X est de 34 %. De plus, on a mis en évidence par CPG, environ 20 mmoles d'un composé XI. Le couplage CPG/SM permet d'envisager pour le composé XI la structure suivante :



XI

N-(isobutenyl-1)acétamide

./.

Spectre de masse

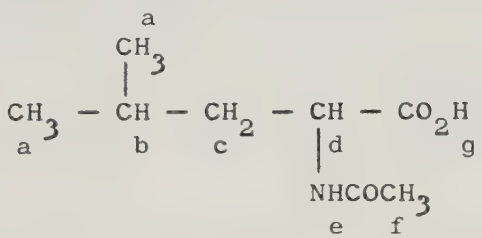
m/e	Attribution
113	P
98	P - CH_3
71	P - $COCH_3$ + H
70	P - $COCH_3$
56	P - $NHCOCH_3$ + H

IV. INFLUENCE DU RAPPORT DES REACTIFS ET DE L'EAU

IV.1. Influence du rapport aldéhyde / amide

∘ Amido-carbonylation du méthyl-3 butanal

Les réactions, dans les conditions figurant au tableau 6, durent 1 h 30 mn environ et le mélange réactionnel est jaune clair et homogène. Le dosage de l'aldéhyde est fait par CPG sur colonne Carbowax 20 M. Le dosage de la N-acétyl leucine XII est fait suivant la méthode C, en utilisant la N-acétyl phényl-alanine comme étalon. Une partie du mélange réactionnel est traitée par salification puis réacidification (cf. I.1.) et conduit après cristallisation dans l'acétate d'éthyle à des cristaux blancs fondant à 158°C (litt. : 161°C). La structure XII est confirmée par analyse comparative d'esters en CPG et par RMN.



XII

N-acétyl leucine

Spectre RMN (DMSO d_6)

Protons	Ha	Hb	Hc	Hd	He	Hf	Hg
δ (ppm)	0,9(m)	2(m)	1,6(m)	4,4(m)	8,15(d)	1,95(s)	10,5
Nombre	6	1	2	1	1	3	1

./.

• Amido-carbonylation de l'éthanal

Les réactions dans les conditions figurant au tableau 7, durent 1 h 30 environ et le mélange réactionnel homogène est jaune clair et évolue vers une couleur marron. On effectue une acidimétrie à l'aide de soude 0,1 N et la N-acétyl alanine II est dosée par la méthode B (méthode C pour ligne 3, tableau 7) en utilisant la N-acétyl phényl-alanine comme étalon. La conversion de l'éthanal est déterminée par CPG sur colonne Carbowax 20 M.

IV.2. Influence de l'eau

• Influence de l'eau sur l'amido-carbonylation de l'éthanal

Les réactions, dans les conditions décrites au tableau 8, ont une durée de 1 h à 1 h 30 environ et les mélanges réactionnels homogènes ont des couleurs allant de jaune clair à jaune orangé, au fur et à mesure que la proportion d'eau augmente. Le dosage de la N-acétyl alanine II est fait par la méthode B. La teneur globale en acide est déterminée par titration par de la soude 0,1 N.

• Influence de l'eau sur l'amido-carbonylation du méthyl-3 butanal

Les réactions dans les conditions figurant au tableau 9, conduisent à des mélanges réactionnels jaune clair, dont la teneur en acide est déterminée par titration par la soude. La conversion du méthyl-3 butanal est déterminée par CPG sur colonne Carbowax 20 M. La teneur en N-acétyl leucine XII est déterminée par la méthode C, utilisant la N-acétyl phényl-alanine comme étalon.

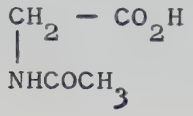
V. AMIDO-CARBONYLATION DU FORMOL

V.1. Etude de la température de réaction

Les conditions opératoires figurent dans le tableau 10. Les réactions commencent dès que la température atteint 60-70°C, c'est à dire en général avant que la consigne ne soit atteinte. Le réacteur est refroidi dès que l'absorption cesse. Les mélanges réactionnels sont jaune-marron et contiennent des cristaux en suspension. Ces cristaux sont filtrés, lavés au dioxanne et séchés. Ils

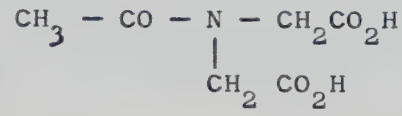
./.

ont un point de fusion de 206-207°C (litt. N-acétyl glycine °F = 206°C). Les eaux-mères sont titrées par de la soude 0,1 N. Les acides aminés N-acylés sont dosés par la méthode C, utilisant la N-acétyl phényl-alanine comme étalon. Les esters méthyliques et propyliques des produits de réactions ont été étudiés par couplage CPG/S.M. et permettent d'établir les structures I et XIII :



I

N-acétyl glycine



XIII

Acide N-acétyl iminodiacétique

- S.M. de l'ester méthylique de I

. en impact électronique	m/e	Attribution
	131	P
	100	P - OCH_3
	99	P - CH_3OH
	72	P - $COOCH_3$

. en ionisation chimique (NH_3)	m/e	Attribution
	132	P + H
	149	P + NH_4

- S.M. de l'ester méthylique de XIII

. impact électronique	m/e	Attribution
	203	P
	161	P - $COCH_3$ + H
	102	P - $COCH_3$ - $COOCH_3$ + H

. ionisation chimique (NH_3)	m/e	Attribution
	204	P + H
	221	P + NH_4

./.

- S.M. de l'ester propylique de XIII

. impact électronique	m/e	Attribution
	259	P
	217	P - $COCH_3$ + H
	130	P - $COCH_3$ - $CO_2C_3H_7$ + H

. ionisation chimique (NH_3)	m/e	Attribution
	260	P + H
	277	P + NH_4

V.2. Effet de la composition du mélange initial : influence de l'eau et du rapport formol / amide

Les réactions sont faites dans les conditions figurant aux tableaux 11 et 12. Les mélanges réactionnels sont de couleur jaune à jaune orangé. Dans l'exemple de la ligne 3 tableau 11, en fin de réaction, on obtient 5,65 g de précipité rosé, contenant 33 mmoles d'acide, dont l'étude n'a pas été poursuivie. Dans l'exemple de la ligne 5 tableau 11, on sépare en fin de réaction 4,2 g de cristaux blancs fondant à 202-204°C et titrant 102 % d'acide (calcul basé sur structure I). Dans l'exemple 1 tableau 12, on sépare 2,05 g de cristaux qui, traités au diazométhane et étudiés en CPG, se révèlent être du composé I. Les eaux-mères donnent lieu à un dosage d'acidité par la soude et à un dosage des acides aminés I et XIII par la méthode C utilisant la N-acétyl phényl-alanine comme étalon.

V.3. Influence de la composition du gaz de synthèse sur l'amido-carbonylation du formol

Les réactions sont faites dans les conditions figurant au tableau 13. Les mélanges réactionnels sont homogènes et de couleur jaune à jaune-rosé (CO pur). Leur teneur en acide est déterminée par titration à la soude et le dosage des acides aminés I et XIII se fait comme précédemment. De plus, on évapore le solvant d'une partie (environ 1/3) du mélange réactionnel jusqu'à obtenir 9,5 g d'un liquide rose-rouge visqueux, qui est repris par de l'acétone en agitant. On obtient alors un précipité rose et une solution incolore. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée à sec pour donner 7,8 g de liquide jaune clair et très visqueux. Les premiers essais de cristallisation ont échoué et à l'état visqueux, on observe une précipitation lente au bout de plusieurs mois. Une partie du liquide visqueux (environ 0,3 g) a été traitée au diazométhane pour l'analyse RMN.

./.

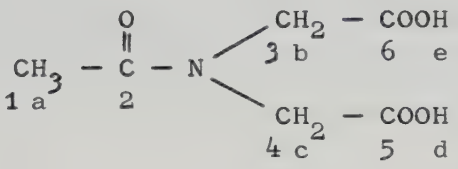
∘ Caractérisation de XIII dans le liquide obtenu

- I.R. (dioxanne) c = o 1740 cm^{-1}
1640 cm^{-1} (large)

- S.M.

m/e	Attribution
175	P
157	P - OH_2
130	P - CO_2H
115	P - CH_3COOH

- RMN ^1H (acétone d_6)

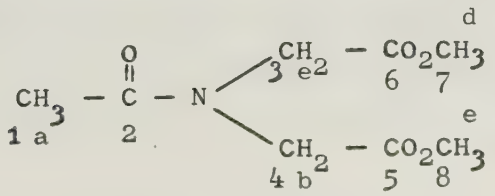


Protons	Ha	Hb	Hc	Hd	He
δ (ppm)	2,15(s)	4,3(s)	4,4(s)	10,2(s)	
Nombre	n.d.	2	2	2	

- RMN ^{13}C (acétone d_6)

Protons	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6
δ (ppm)	20(q)	173,2(t)	50,8(t)	48,3	170,7	
Nature	CH_3	-CO-	$-CH_2-$	$-CH_2-$	2 CO	

• Caractérisation de l'ester méthylique de XIII (diazométhane)



./.

- RMN ^{1}H ($CDCl_3$)

Protons	Ha	Hb	Hc	Hd	He
δ (ppm)	2,1(s)	4,2(s)		3,75(s)	3,8(s)
Nombre	3	4		3	3

- RMN ^{13}C ($CDCl_3$)

Carbone	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	C_7	C_8
δ (ppm)	20,5	170,9	50,3	47,3	169	169,3	52	51,7
Nature	CH_3	-CO-	$-CH_2-$	$-CH_2-$	-CO-	-CO-	$-OCH_3$	$-OCH_3$

Remarque : Il y a dans les structures XIII et ester méthylique de XIII, une dissymétrie entre les groupes carboxyméthyle qui se traduit en RMN par des comportements différenciés.

Note : En reprenant le liquide visqueux dans un mélange eau / alcool 50 : 50 et en maintenant la solution à -15°C pendant plusieurs semaines, on obtient quelques cristaux qui, après séchage, fondent à 118-120°C et dont la RMN est en accord avec la structure XIII déjà vue.

V.4. Effet de différents amides

V.4.1. Amides primaires

Les réactions sont faites dans les conditions figurant au tableau 14.

. FORMAMIDE

En 1 h 30, il y a absorption de 0,17 mole de gaz et le mélange réactionnel est de couleur rouge. Le traitement par la méthode C ne permet pas de mettre en évidence des produits tels que la N-formyl glycine et composés apparentés.

./.

. ACETAMIDE

Cf. Tableau 11, ligne 2.

. BENZAMIDE

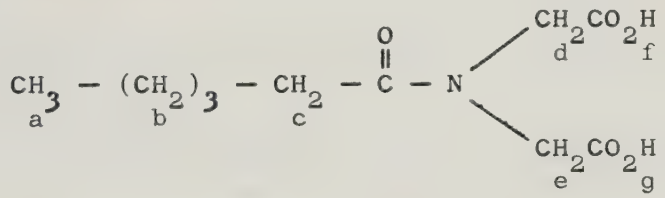
En 2 heures, il y a absorption de 0,11 mole de gaz. Le traitement d'une partie du mélange suivant la méthode C permet de caractériser et de doser en CPG la N-benzoyl glycine I B. La présence de l'acide N-benzoyl iminodiacétique XIII B est supposée d'après CPG, mais non établie.

. AMIDE DE L'ACIDE HEXANOIQUE

En 2 heures, il y a absorption de 0,37 mole de gaz et le mélange réactionnel est rouge acajou. L'analyse CPG du mélange brut met en évidence la présence d'acide hexanoïque libre. L'analyse suivant la méthode C permet d'estimer les quantités de N-hexanoyl glycine I H et d'acide N-hexanoyl iminodiacétique XIII H .

Une partie (2/3) du mélange est concentrée jusqu'à obtenir une huile rouge que l'on reprend par un mélange ether / acétone 80 : 20. On obtient une phase homogène rouge et un résidu brun-noir. La solution est évaporée à froid puis extraite par des mélanges heptane / acétone de concentration croissante en acétone. L'extraction par le mélange heptane / acétone 3 : 1, conduit après évaporation à une huile jaunâtre que nous n'avons pu cristalliser et qui est caractérisée par RMN et analyse du produit estérifié au diazométhane par CPG.

- Spectre RMN (acétone d_6)



XIII H

Protons	Ha	Hb	Hc	Hd	He	Hf	Hg
δ (ppm)	0,9(t)	1,4(m)	2,45(t)	4,3(s)	4,4(s)	10,6(s)	
Nombre	3	8	2	2	2	2	

* Dans $CDCl_3$, Hd et He donnent un seul signal à 4,4 ppm

- S.M.

m/e	Attribution
231	P
213	P - H_2O

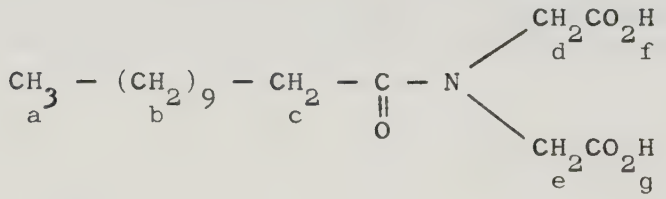
./.

- I.R. (dioxanne) (c = o) 1740 cm^{-1}
1660 cm^{-1}

. AMIDE DE L'ACIDE LAURIQUE

En 2,5 heures, 0,25 moles de gaz est absorbée et le mélange réactionnel est rouge sombre. L'analyse CPG du mélange brut met en évidence la formation d'acide laurique libre. L'analyse suivant la méthode C, utilisant la N-acétyl phényl-alanine comme étalon permet d'estimer les quantités de N-lauroyl glycine IL et d'acide N-lauroyl iminodiacétique XIII L . On détermine par la même occasion qu'il s'est formé 15 mmoles d'acide laurique (15 %). D'autre part, on évapore 2/3 du mélange réactionnel pour obtenir 25 g d'une huile orange-rouge. On extrait cette huile par des mélanges heptane / ether, de richesse en éther croissante. L'extraction à l'heptane permet d'isoler de l'acide laurique caractérisé par CPG. L'extraction par des mélanges heptane / éther 10 : 1, permet d'obtenir 8 g d'huile qui est cristallisée dans un mélange heptane / acétone, pour conduire à des cristaux blancs de point de fusion 79-80°C caractérisés par RMN (XIII L ; litt. °F = 82-86°C).

- Spectre RMN (acétone d_6 + $CDCl_3$)



Protons	Ha	Hb	Hc	Hd	He	Hf	Hg
δ (ppm)	0,9(t)	1,25(m)	2,3(t)	4,25(s)		8,2(s)	
Nombre	3	18	2	4		2	

- S.M.

m/e	Attribution
315	P

- I.R. (c = o) KBr 1750 cm^{-1} (F) Dioxanne 1745 cm^{-1} (F)
1705 cm^{-1} (F) 1665 cm^{-1} (F)
1605 cm^{-1} (F)

./.

. STEARYLAMIDE

En 1,5 heure, 0,28 mole de gaz est absorbée et le mélange réactionnel est brun. L'analyse CPG du produit brut révèle la présence d'acide stéarique libre. On procède à une analyse CPG suivant la méthode C, pour déterminer la teneur en acide N-stéaroyl iminodiacétique XIII S et en N-stéaroyl glycine I S , ainsi que la teneur en acide stéarique (12 %). Après évaporation du dioxanne, on procède à plusieurs cristallisations dans un mélange heptane / acétate d'éthyle 70 : 30, pour obtenir des cristaux blancs fondant à 89°C (litt. XIII S °F = 90-92°C). Le rendement après une cristallisation est de 55 %.

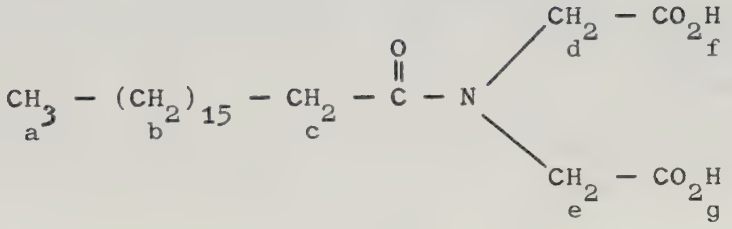
Caractérisation de XIII S

- Analyse élémentaire

$C_{22}H_{41}NO_5$

	C %	H %	N %	O %
calculé	66,16	10,98	3,50	20,05
Trouvé	66,03	10,48	3,69	19,7

- RMN (acétone d_6)



XIII S

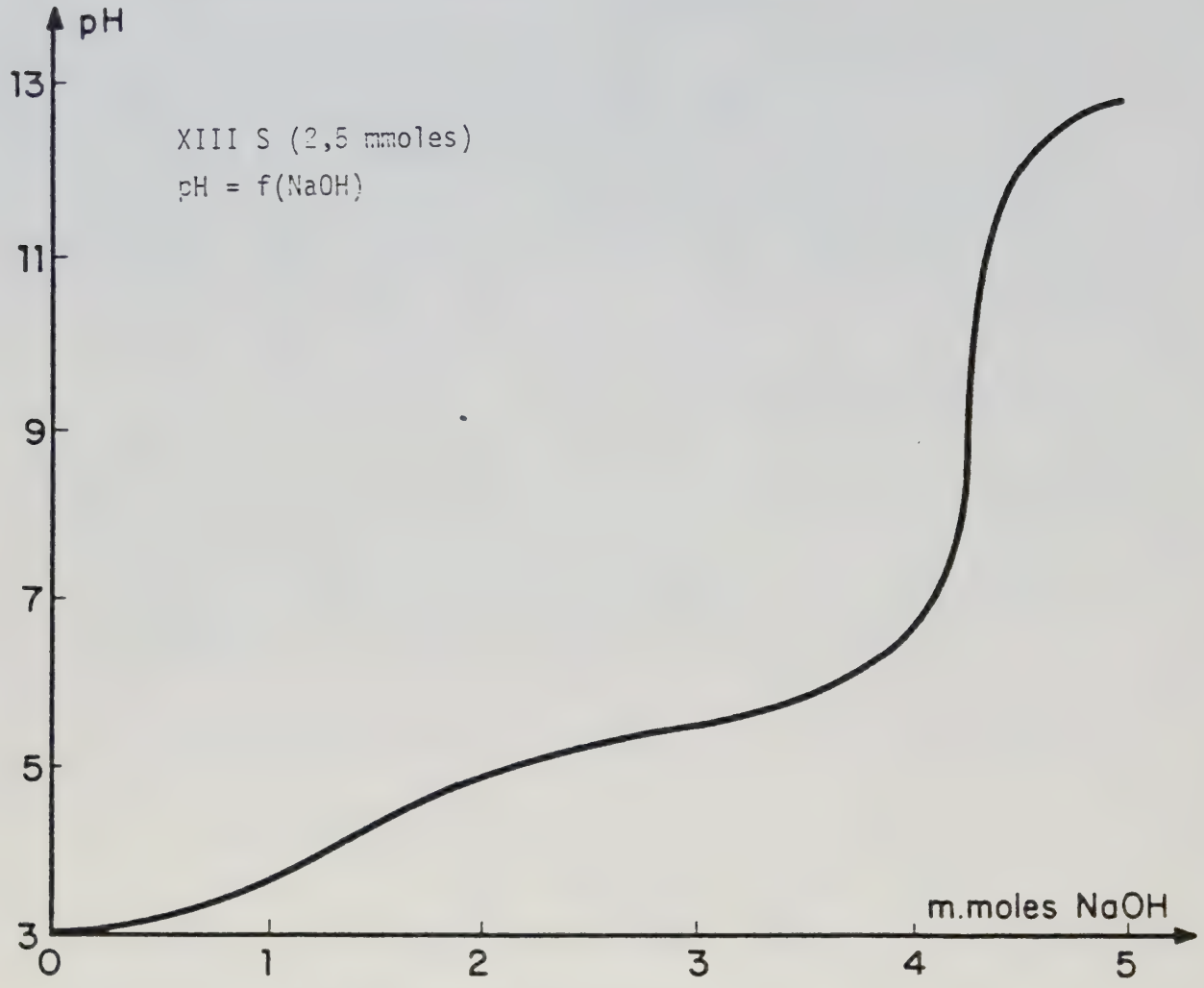
Protons	Ha	Hb	Hc	Hd	He	Hf	Hg
δ (ppm)	0,9(t)	1,3(s)	2,3(t)	4,2(s)	4,3(s)	non observé	
Nombre	3	30	2	2	2		

Note : les signaux Hd et He se rapprochent en présence de $CDCl_3$

- I.R. (c = o) KBr 1740 cm^{-1} (Sh) Dioxanne 1735 cm^{-1} (F)
1715 cm^{-1} (F) 1715 cm^{-1} (Sh)
1600 cm^{-1} (F) 1660 cm^{-1} (m)
1600 cm^{-1} (m)

./.

- Courbe de neutralisation



v.4.2. Amides secondaires

Ces réactions sont conduites suivant le protocole général et dans les conditions figurant au tableau 15.

. N-ETHYL ACETAMIDE

La température de réaction est élevée progressivement de 70°C à 125°C et on note une faible absorption de gaz. Au bout de 3 heures, le mélange réactionnel est refroidi. Il est homogène et de couleur jaune-orangé. Son titre en acide est déterminé par dosage à la soude 0,1 M. L'analyse suivant la méthode C met en évidence une faible quantité de N-acétyl N-éthyl glycine I E et une quantité importante de N-éthyl acétamide non converti. La structure I E n'a été établie que par analyse du comportement de l'ester en CPG.

./.

. N-BENZOYL GLYCINE (I B)

En 1 heure 30, il y a absorption de 0,18 mole de gaz et le mélange réactionnel est homogène et de couleur rouge-orangé. La quantité d'acide est déterminée par dosage à la soude et les acides aminés sont dosés par la méthode C. La structure XIII B est seulement étayée par le comportement CPG de l'ester et par analogie avec le cas de l'acétylglycine.

. N-ACETYLGLYCINE (I)

Deux essais ont été effectués :

1er essai

On utilise du formol aqueux à 30 %. La réaction se déroule à 80°C et au bout de 3 heures, on note une absorption de 0,17 mole de gaz. L'analyse des produits est faite comme au § V.1. De plus, une partie (environ 2/3) du mélange est concentrée jusqu'à obtenir une huile violacée qui est reprise par 150 cc d'acétone. On obtient 2,5 g de précipité rosé et une phase organique jaune clair qui, après évaporation de l'acétone, donne 18,7 g de liquide visqueux jaune clair peu soluble dans l'éther. Ce liquide visqueux ne titre que 75 % d'acide (calcul basé sur la structure XIII) et pourtant l'analyse de l'ester par CPG ne révèle que le produit XIII estérifié. On reprend le liquide visqueux dans un mélange éther / acétone et on sèche sur sulfate de magnésium. On observe une perte de masse de 10 %. Le spectre I.R. présente les mêmes caractéristiques décrites au § V.1. Le spectre RMN dans un mélange acétone d_6 / $CDCl_3$ présente les signaux décrits au § V.1. et met en plus en évidence la présence d'acétone résiduelle en dépit d'une évaporation poussée.

2ème essai

On utilise du paraformaldéhyde. La réaction commence seulement à 90°C et se déroule à 110°C. En 1 heure, il y a absorption de 0,2 mole de gaz et le mélange final est marron clair et contient 1,1 g d'acétylglycine en suspension (°F = 205°C). L'analyse des produits est faite comme au § V.1.

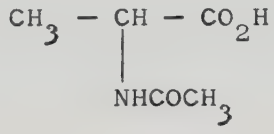
VI. AMIDO-CARBONYLATION DE L'ETHANAL EN PRESENCE DE DEUTERIUM (D_2 et/ou D_2O)

Les réactions sont faites dans les conditions du tableau 16 et durent environ 1 h 30 mn. On opère de la manière habituelle pour déterminer l'acidité et la teneur en N-acétyl alanine suivant la méthode B.

./.

Pour obtenir des échantillons parfaitement exempts de cobalt (II) à des fins de RMN, on évapore le solvant et on reprend l'huile obtenue par de l'acétone en excès et on traite la solution obtenue par une terre de filtration (Tonsil) afin de fixer l'essentiel du cobalt (II). Après plusieurs cristallisations dans l'acétone, on obtient des cristaux fondant à 134-136°C et exempts de cobalt (II).

Les spectres RMN de ces échantillons présentent une diminution plus ou moins marquée du signal lié aux hydrogènes situés en β du groupe carboxylique.



Pour déterminer le taux de deutération en β on utilise comme étalon pour la RMN, le signal lié aux hydrogènes du groupement acétyl.

Ces résultats sont confirmés par l'étude des S.M. des produits et de leurs esters propyliques.

Nous avons vérifié par RMN qu'il n'y avait pas d'échange en β quand on place la N-acétyl alanine en présence de D_2O et de dioxanne en tube scellé, dans les conditions de température et de dilution des réactions de carbonylation. A cette occasion, nous avons constaté que l'hydrodène acide et l'hydrogène porté par l'azote s'échangent facilement.

D'autre part, nous avons reproduit le mélange de départ de la réaction d'amido-carbonylation sans catalyseur et nous l'avons placé pendant 3 heures à 100°C avant de faire la dinitro-2,4 phénylhydrazone de l'éthanal ainsi traité. L'analyse des spectres RMN de cette hydrazone ne met pas en évidence d'échange sur le carbone 2 de l'éthanal.

2ème Partie

GLYCINATION D ' OLEFINES

I et II. GLYCINATION D'OLEFINES SIMPLES

Les réactions sont conduites dans les conditions figurant aux tableaux 17 et 18.

On détermine par titration à la soude, les quantités d'acides formés. L'analyse des acides aminés est faite selon la méthode A.

• Butène-1 et Butène-2

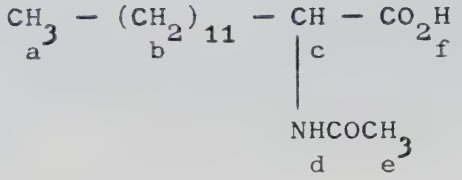
Les butènes sont dissous dans le dioxanne refroidi et introduits dans le réacteur préalablement balayé par un courant d'azote. Les produits de réaction sont un mélange de V et de IX caractérisés par l'analyse des esters butyliques ainsi que leur distribution en CPG sur colonne DEGS. Cette analyse permet de déterminer le rapport IX a / IX b.

• Dodécène-1

Le mélange réactionnel final est homogène et jaune clair. Une partie du mélange est concentrée puis reprise à l'acétate d'éthyle et lavée à l'eau acidulée pour éliminer le catalyseur. La solution est séchée, concentrée et reprise à l'acétone où on procède à deux cristallisations. Les cristaux (44 %) fondent à 95°C. On analyse de plus, le mélange réactionnel par la méthode A_2 sur colonne AAC en présence d'un étalon et on détermine un rendement en acides aminés de 65 %.

./.

Caractérisation de l'acide N-acétyl amino-2 tétradécanoïque



XIV

• F = 95°C (acétone)

Analyse élémentaire

	C %	H %	N %
calculé	67,40	10,80	4,92
trouvé	67,18	10,94	4,83

I.R. KBr (c = o) 1715 cm^{-1}

1590 cm^{-1}

1540 cm^{-1}

N H 3340 cm^{-1}

RMN

Protons	Ha	Hb	Hc	Hd	He	Hf
δ (ppm)	0,9	1,1-1,8	5,1	8,7	2,15	10,3
Nombre	3	22	1	1	3	1

- Etude des sous-produits dans la réaction de glycination du dodécène-1

L'analyse en CPG du mélange réactionnel en présence d'un étalon sur colonne AAC, permet d'identifier et de doser un certain nombre de produits.

Ainsi, on identifie :

- l'oléfine restante (5 %) ;

- des aldéhydes en C_{13} essentiellement ramifiées par comparaison avec les produits d'hydroformylation du dodécène-1. Ces aldéhydes représentent environ 10 % de l'oléfine engagée ;

- des alcools en C_{13} déjà vus dans les produits d'hydroformylation ($\sim$ 1 % de l'oléfine engagée) et caractérisés par leur masse en couplage S.M./CPG.

En plus de ces sous-produits bien caractérisés, nous avons mis en évidence par couplage S.M./CPG :

- une famille de produits de masse 267, dont le comportement CPG semble indiquer que les groupements polaires sont masqués. On peut penser à des structures du type lactame ;

- une famille de 4 produits de masse 239, auxquels on peut attribuer une structure de type enamide :

$$C_nH_{2n+1}-C(C_mH_{2m+1})=CH-NHCOCH_3 \qquad (n+m=11)$$

- 2 produits de masse 241 pouvant correspondre aux structures précédentes hydrogénées ;

- 1 produit unique de masse 269, qui doit correspondre à une réaction très particulière, car il est seul ;

- plusieurs produits dont la masse correspond au produit de crotonisation de l'aldéhyde en C_{13}.

Après estérification, on met également en évidence la présence d'acide tridécanoïque correspondant à 2 % environ de l'oléfine engagée.

III. RECHERCHE DE SOLVANT

Les essais sont conduits suivant le protocole habituel et dans les conditions figurant au tableau 19.

L'analyse est réduite au dosage de l'acide formé par de la soude méthanolique N/10.

./.

IV. ETUDE DES CONDITIONS OPERATOIRES

IV.1. Influence du rapport CO/H_2

Les essais sont conduits de la manière habituelle et dans les conditions figurant au tableau 20.

Les acides aminés sont dosés par la méthode A_2 en présence d'acide décanedioïque comme étalon.

On a observé dans l'essai où $CO/H_2 = 2$, la formation d'environ 30 % d'acide tridécanoïque à côté de 51 % d'acides aminés.

IV.2. Influence du rapport oléfine / amide

- Butène-1

Les essais sont conduits dans les conditions décrites aux tableaux 21 et 17.

On procède après réaction à un dosage des acides formés à l'aide de soude et la distribution des produits est déterminée après estérification au butanol et CPG sur colonne DEGS (méthode A_1).

- Dodécène-1

Les conditions figurent au tableau 21. Le rendement en acides aminés est déterminé par la méthode A_2 utilisant l'acide décanedioïque comme étalon. Dans l'essai effectué avec un défaut d'oléfine, on note la formation de 18 % d'acide tridécanoïque, alors que dans les autres essais, il ne représente que quelques % de l'oléfine engagée.

V. INFLUENCE DE LIGANDS

Les essais sont effectués dans les conditions figurant au tableau 22.

./.

Les acides aminés sont dosés suivant la méthode A_2 avec l'acide décanedioïque comme étalon. On observe en plus, dans le cas de $P(Bu)_3$ la présence d'aldéhydes en C_{13} (5 %) et l'absence d'acide en C_{13}.

VI. GLYCINATION D'OLEFINES FONCTIONNELLES

VI.1. Essai de glycination de l'éthyl vinyl éther

On place dans le réacteur 0,2 mole d'éthyl vinyl éther, 0,2 mole d'acétamide, 1 g de $Co_2(CO)_8$ et 120 ml d'acétate d'éthyle. Après purge, le réacteur est pressurisé à 13 MPa par un mélange CO/H_2 1 : 1 et est porté à 120°C. La réaction consomme 0,25 mole de gaz en 45 mn. Le mélange final est jaune et contient 55 mmoles d'acide. L'analyse CPG du mélange brut met en évidence la présence de l'ester éthylique de N-acétyl alanine. On détermine par la méthode B, qui assure la transestérification de l'ester éthylique et l'estérification de l'acide libre, en présence de N-acétyl phényl-alanine comme étalon, qu'il s'est formé 96 mmoles de N-acétyl alanine II (43 %) et 4 mmoles (2 %) d'acide (N-acétylamino)-2 butyrique (III).

VI.2. Essai de glycination de l'acétate de vinyle

On reproduit l'essai précédent en utilisant cette fois, comme oléfine, 0,2 mole d'acétate de vinyle. En 2 heures, la réaction consomme environ 0,7 mole de gaz. Le mélange final est de couleur marron et contient 352 mmoles d'acide.

On obtient directement une première cristallisation qui conduit à 8,6 g de cristaux rosés qui fondent entre 125 et 129°C (III ; litt. : 129-131°C). Après une cristallisation dans l'acétate d'éthyle, le spectre RMN des cristaux est identique à celui de III décrit au § I.1. Les eaux-mères sont analysées suivant la méthode B en présence de N-acétyl phényl-alanine et contiennent 64 mmoles de III. Le rendement global en III s'élève à 62 %.

VI.3. Glycination de l'acétate d'allyle

On modifie l'exemple précédent en utilisant 0,2 mole d'acétate d'allyle comme oléfine. En 1 heure, la réaction consomme

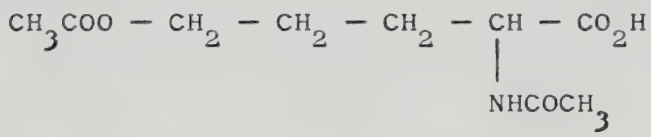
./.

0,57 mole de gaz. Le mélange final est de couleur marron et contient 230 mmoles d'acide.

L'analyse en CPG après estérification au diazométhane permet d'identifier deux composés déjà rencontrés IV et IX et de mettre en évidence un produit plus lourd dont l'ester méthylique a une masse de 231 et auquel on peut raisonnablement attribuer la structure XV.

Le rendement est déterminé pour IV et IX par la méthode B et estimé pour XV par la méthode C.

La caractérisation de IV, IX et XV a été faite par étude des produits d'estérification en couplage S.M./CPG.



XV

Acide acétoxy-5 (N-acétylamino)-2 pentanoïque

Caractérisation de IV et IX

Les esters méthyliques et propyliques ont des comportements identiques en CPG à ceux des échantillons authentiques sur colonnes AAC et Silar 5CP.

De plus, on observe en couplage S.M./CPG des masses 173 pour les esters méthyliques et 201 pour les esters propyliques.

Caractérisation de XV

- Spectres de masse de l'ester méthylique :

. impact électronique

m/e	Attribution	m/e	Attribution
231	P	130	P - CH_3OCO
199	P - CH_3OH		- CH_3CO + H
188	P - CH_3CO	112	P - CH_3OCO
172	P - CH_3OCO		- CH_3COOH

./.

. Ionisation chimique (NH_3)	249	P + NH_4
	232	P + H

- Spectres de masse de l'ester propylique

. Impact électronique	m/e	Attribution
	216	P - CH_3CO
	200	P - CH_3COO
	199	P - C_3H_7OH
	172	P - C_3H_7OCO
	130	P - C_3H_7OCO - CH_3CO + H
	112	P - C_3H_7OCO - CH_3COOH
. Ionisation chimique	277	P + NH_4
	260	P + H

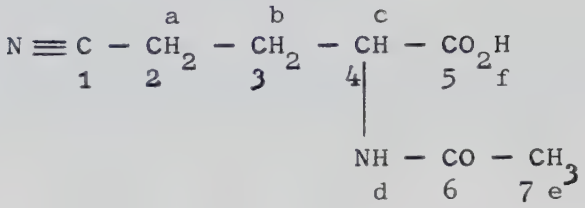
VI.4. Glycination de l'acrylonitrile

On place dans le réacteur 0,15 mole d'acrylonitrile, 0,15 mole d'acétamide, 1 g de $Co_2(CO)_8$ et 140 ml de dioxanne. Après purge, le réacteur est pressurisé à 13 MPa par un mélange CO / H_2 1 : 1 et la température du réacteur est portée à 115°C. En 2 heures, la réaction consomme 0,41 mole de gaz. Le mélange final est de couleur jaune orangé et contient 90 mmoles d'acide. Après estérification au diazométhane, l'analyse CPG ne révèle qu'un seul composé dont on estime le rendement à 28 % (calcul basé sur la structure XVI).

La moitié du mélange est débarrassée du dioxanne et neutralisée à la soude aqueuse. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle puis réacidifiée jusqu'à pH 1 à l'aide d'acide phosphorique. On procède à une extraction par l'acétate d'éthyle pour obtenir quelques ml de liquide jaune brun après séchage et élimination de l'acétate d'éthyle. Ce liquide est analysé par RMN 1H et 13C ainsi que par S.M.

./.

Caractérisation de XVI



XVI

Acide (N-acétylamino)-2 cyano-4 butanoïque

RMN ^1H (acétone d_6)

Protons	Ha	Hb	Hc	Hd	He	Hf
δ (ppm)	2,6(m)	2,1(m)	4,5(m)	7,9(d)	2,05(s)	n.d.
Nombre	2	2	1	1	3	-

RMN ^{13}C (acétone d_6)

Carbone	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	C_7
δ (ppm)	119,4	14	27,3	51,3	172,2	171,9	21,7
Nature	-C ≡ N	$-\underline{CH_2}-C \equiv N$	$-CH_2-$	-CH-	c=o	c=o	CH_3-

S.M. m/e = 170 pic moléculaire

VI.5. Glycination du cyanure d'allyle

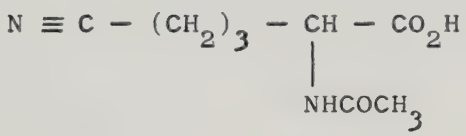
On place dans le réacteur 0,2 mole de cyanure d'allyle, 0,2 mole d'acétamide, 200 ml d'acétate d'éthyle et 0,5 g de $Co_2(CO)_8$. Après purge le réacteur est pressurisé à 15 MPa avec un mélange CO / H_2 1 : 1 et la température est portée à 110-120°C. La consommation de gaz est de 0,55 mole et le mélange final contient 0,104 mole d'acide.

./.

L'étude par S.M./CPG des esters butyliques, met en évidence la présence majoritaire d'un composé de masse 240, auquel on attribue la structure XVII.

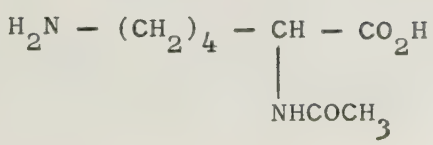
Un quart du mélange réactionnel est débarrassé de son solvant et repris dans 100 cc d'acide acétique. A cette solution, on ajoute 50 mg d'oxyde de platine et on procède à une hydrogénation sous 0,3 MPa d'hydrogène et à 50°C. En 3 heures, l'absorption est terminée. On élimine l'acide acétique et on reprend le résidu sirupeux par un mélange éther / alcool 50 : 50. Après quelques jours à -15°C, on obtient une poudre grisâtre fondant à 230°C, dont le S.M. et l'IR sont en accord avec la structure N-acétyl lysine XVIII (F = 250°C). Une partie du résidu sirupeux après hydrogénation, est traitée par de l'acide chlorhydrique 6 N à reflux pendant 16 heures. Après élimination de l'acide chlorhydrique, le résidu est repris par l'eau et la solution est soumise à un analyseur d'amino-acides. La teneur en lysine correspond à un rendement de 21 % par rapport au cyanure d'allyle engagé.

Caractérisation de XVII



- S.M.	ester butylique	m/e	Attribution
		240	P
		214	P - C N
		182	P - $NHCOCH_3$
		139	P - $CO_2C_4H_9$
- I.R.	ester éthylique brut	C≡N	2240 cm^{-1}
		C=O	1735 cm^{-1}
			1660 cm^{-1}

Caractérisation de XVIII



F = 230°C (litt. : 250°C)

./.

- S.M.

m/e	attribution
189	P + H
188	P
171	P - H_2O + H
170	P - H_2O

S.M. identique à celui d'un échantillon authentique.

./.

3ème Partie

AUTRES REACTIONS DE GLYCINATION

I. GLYCINATION D'ALCOOLS ET DERIVES

Les essais de glycination d'alcools et dérivés ont été conduits dans les conditions figurant au tableau 23.

. Méthanol

La réaction avec le méthanol ne présente pas d'absorption de gaz notable et l'analyse en CPG des produits estérifiés ne révèle pas la présence d'acétyl alanine.

. Alcool benzylique

En 4 heures, on observe une absorption de 0,16 mole de gaz et le mélange réactionnel jaune-vert contient 18,5 mmoles d'acide. L'analyse des acides aminés est faite suivant la méthode B en présence de N-acétyl leucine comme étalon. On identifie et on dose ainsi 7 mmoles de N-acétyl phényl-alanine XIX. La structure XIX est confirmée par l'analyse en CPG de ses esters sur une colonne Silar.

. Dibenzyl éther

En 5 heures, l'absorption est de 0,056 mole de gaz et la solution réactionnelle jaune clair contient 18 mmoles d'acide. L'analyse des esters suivant la méthode B permet de doser 3 mmoles de XIX.

./.

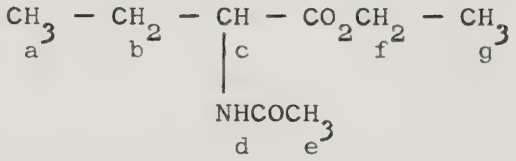
II. GLYCINATION D'ORTHO ESTERS

Les essais sont conduits dans les conditions figurant au tableau 24.

• Orthoformiate d'éthyle + 1 équivalent d'acétamide

La consommation de gaz est de 0,36 mole et le mélange réactionnel final jaune clair contient 60 mmoles d'acide. L'analyse CPG de ce mélange brut révèle la présence d'ester éthylique de III en quantité notable. L'analyse totale de III est faite par transestérification de l'ester éthylique de II et estérification de III libre par la méthode B, en présence d'un étalon. On caractérise ainsi la formation de 94 mmoles de III (Rdt = 47 %). La moitié du mélange réactionnel est concentrée, puis reprise dans 50 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml d'eau. On neutralise l'acide présent à l'aide d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séparée, lavée avec 10 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium. Après concentration, on procède à une distillation sous pression réduite (30 Pa). On obtient 2 fractions (Eb = 120-123°C ; 1,8 g et Eb = 123-124°C ; 0,6 g) dont l'analyse par CPG et par RMN est en accord avec la structure ester éthylique de III. L'ester isolé correspond à un rendement de 14 % en composé III.

Caractérisation de l'ester éthylique de III



RMN ($CDCl_3$)

Protons	Ha	Hb	Hc	Hd	He	Hf	Hg
δ (ppm)	0,95(t)	1,8(m)	4,4(m)	7,9(d)	2,05(s)	4,25(q)	1,25(t)
Nombre	3	2	1	1	3	2	3

./.

. Orthoformiate d'éthyle + 2 équivalents d'acétamide

La consommation de gaz est de 0,29 mole et le mélange réactionnel grisâtre contient 32 mmoles d'acide. Les produits de réaction sont identiques à ceux du § précédent et sont dosés de la même façon.

. Orthoformiate de butyle

En 1 heure, on observe une consommation de 0,18 mole de gaz et le mélange final, jaune gris, contient 28 mmoles d'acide. L'analyse CPG du mélange brut met en évidence la présence de l'ester butylique de V. L'analyse de V total se fait par transestérification et estérification suivant la méthode B en présence d'un étalon et le rendement total en V est de 52 mmoles (52 %).

. Orthoformiate de benzyle

Cette réaction se déroule pendant la période de chauffage à une température d'environ 90°C et est très rapide. La consommation de gaz est de 0,16 mole et le mélange final rouge sombre contient 9 mmoles d'acide. L'analyse en CPG après traitement suivant la méthode B met en évidence la présence de XIX. A l'aide d'un étalon, on détermine qu'il s'est formé 10 mmoles de XIX (10 %).

III. GLYCINATION D'EPOXYDES

. Glycination de l'oxyde de propylène

On place dans le réacteur 0,15 mole d'oxyde de propylène, 0,15 mole d'acétamide, 1 g de $Co_2(CO)_8$ et 140 ml de dioxanne. Après purge, on pressurise le réacteur à 13 MPa à l'aide d'un mélange CO/H_2 1 : 1 et on élève la température jusqu'à 130°C. Il y a absorption de gaz pendant la période de chauffage et la consommation est de 0,18 mole pour un temps de réaction de 20 mn. Le mélange final est de couleur jaune orangée et contient 48 mmoles d'acide. L'analyse en CPG révèle la présence d'acétone en quantité notable (25 %) et une conversion totale de l'oxyde de propylène. L'analyse en CPG des esters méthyliques et propyliques des produits de réaction et leur étude en S.M., permettent de mettre en évidence 3 acides aminés et de les doser : IV (24 mmoles, 16 %), X (6 mmoles, 4 %) et III (3 mmoles, 2 %).

./.

Les spectres de masse ont été obtenus par couplage S.M./ CPG après traitement d'un échantillon au diazométhane et l'attribution des structures est faite par comparaison avec des échantillons authentiques.

. Glycination de l'oxyde de cyclohexène

On reproduit l'exemple précédent en utilisant cette fois 0,15 mole d'oxyde de cyclohexène. On observe une absorption rapide vers 110°C. Au bout de 30 mn, l'absorption cesse et la consommation est de 0,19 mole. Le mélange réactionnel est rouge orangé et contient 15 mmoles d'acide. Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence un éventuel acide aminé par les techniques habituelles.

. Glycination de l'épichlohydrine

L'exemple précédent est repris en utilisant cette fois 0,15 mole d'épichlohydrine. Après 1 heure à 135°C aucune absorption n'est décelée. Le mélange final est vert sombre, ce qui peut signifier que le catalyseur a été oxydé à l'état de cobalt (II).

IV. GLYCINATION D'ACETALS

Les carbonylations d'acétals en présence d'acétamide sont conduites dans les conditions figurant au tableau 25.

Les acides aminés N-acétylés que l'on obtient sont en partie estérifiés par l'alcool engagé dans l'acétal. L'analyse comparée de ces esters en CPG, éventuellement leurs spectres de masse, permettent d'établir les structures. L'analyse quantitative des acides aminés est faite suivant la méthode B qui assure à la fois transestérification des esters et estérification des acides en présence d'un étalon.

. Diméthoxy méthane (0,1 mole)

On observe l'absorption de 0,21 mole de gaz en 1 heure 20 et la solution finale de couleur jaune clair, contient 42 mmoles d'acide. L'analyse CPG du mélange met en évidence les esters méthyliques de I et II. Ces structures I et II sont confirmées par l'étude en S.M./CPG de leurs esters méthyliques.

m/e = 145 Ester méthylique de II
m/e = 131 Ester méthylique de I

. Diéthoxy-1,1 éthane (0,15 mole)

On note une absorption de 0,36 mole de gaz en 1 heure et la solution jaune clair, contient 62 mmoles d'acide. L'analyse S.M./CPG du mélange brut et l'analyse d'échantillons authentiques permet de mettre en évidence les structures II et III sous forme de leurs esters éthyliques. Les rendements en II et III sont déterminés à l'aide de la méthode B.

m/e = 159 Ester éthylique de II
m/e = 173 Ester éthylique de III

. Di-isobutoxy - 1,1 éthane (0,15 mole)

Le di-isobutoxy - 1,1 éthane est préparé selon (2). L'absorption est de 0,2 mole de gaz en 0,7 heure et le mélange contient 42 mmoles d'acide. L'analyse CPG met en évidence principalement l'ester isobutylique de II. Après traitement par la méthode B, on met en évidence la présence d'une petite quantité de XII, structure établie par comparaison en CPG avec un échantillon authentique.

. Dibenzoxy-1,1 éthane (0,08 mole)

Le dibenzoxy-1,1 éthane est préparé selon (3). En 1,2 heure l'absorption de gaz s'élève à 0,17 mole et la solution finale jaune marron contient 65 mmoles d'acide. Les produits de réaction sont traités par la méthode B et caractérisés par le comportement de leurs esters en CPG. On identifie ainsi les structures II et XIX.

. Diméthoxy-1,1 phényl-2 éthane (0,1 mole)

L'absorption de gaz s'élève à 0,16 mole en 1,5 heure et la solution jaune doré contient 41 mmoles d'acide. L'analyse directe en CPG permet de mettre en évidence les esters méthyliques de II et XIX ainsi qu'un produit de nature inconnue. Après traitement par la méthode B, seuls les dérivés de II et XIX subsistent. Par analyse S.M./CPG après estérification au diazométhane, on caractérise les structures II et XIX. De plus, on trouve pour le dérivé inconnu une masse de 161 qui permet de lui attribuer éventuellement la structure N-styryl acétamide.

m/e = 145 Ester méthylique de II
m/e = 221 Ester méthylique de XIX

./.

. Diméthoxy phényl méthane (0,1 mole ; 0,2 mole de $AcNH_2$)

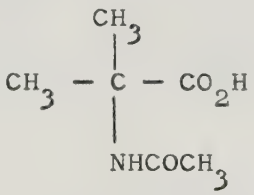
L'absorption de gaz est de 0,1 mole en 0,5 heure. Le mélange réactionnel jaune clair, contient 5 mmoles d'acide et l'analyse CPG directe met en évidence essentiellement un produit, le N-benzyl acétamide VII.

V. GLYCINATION DE CETALS

Les carbonylations de cétals en présence d'acétamide sont réalisées dans les conditions figurant au tableau 26.

. Diméthoxy-2,2 propane (0,15 mole)

On observe une absorption de gaz de 0,23 mole en 2 heures. Le mélange réactionnel contient 36 mmoles d'acide. L'analyse CPG du mélange met en évidence deux produits auxquels l'étude en S.M. et le comportement en CPG par rapport à des échantillons authentiques, permet d'attribuer les structures II et XX, les produits étant sous forme d'esters méthyliques. Le dosage de II et XX est fait suivant la méthode B.



XX

N-acétyl α-méthyl alanine

- S.M. (ionisation chimique NH_3)

. Ester méthylique de II	m/e	Attribution
	163	P + NH_4
	145	P + H
	114	P - OCH_3
	86	P - $COOCH_3$
	44	P - $COOCH_3$ - $COCH_3$ + H

./.

. Ester méthylique de XX

m/e	Attribution
177	P + NH_4
160	P + H
128	P - OCH_3
100	P - $COOCH_3$
58	P - $COOCH_3$ - $COCH_3$ + H

. Diméthoxy-1,1 cyclohexane (0,15 mole)

Le diméthoxy-1,1 cyclohexane est préparé suivant (4). En 2,5 heures, l'absorption de gaz est de 0,27 mole et le mélange final jaune paille contient 57 mmoles d'acide.

L'analyse en CPG révèle la présence de cyclohexanone qui est dosée sur colonne SE 30. On met en évidence sur colonne AAC, 3 produits principaux qui sont analysés par couplage S.M./CPG. Ces produits sont dosés par la méthode B.

On caractérise ainsi la structure II sous forme de son ester méthylique. Les 2 autres produits, séparés en CPG et dans le rapport 10/1 environ, présentent la même masse 199. Un tiers du mélange est concentré et repris par 70 ml de méthanol en présence de quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré. La solution est portée 2 h à reflux. On neutralise au bicarbonate de soude et on évapore le méthanol.

On procède ensuite à un lavage à l'eau et extraction à l'acétate d'éthyle. Après séchage et concentration, on procède à la distillation des quelques ml restants sous pression réduite (100 Pa). On obtient 3 fractions, dont les points d'ébullition sont respectivement : n°1 : 100-120°C (0,8 g) ; n° 2 : 120-140°C (1 g) ; n° 3 : 140-150°C (1,5 g).

L'analyse par RMN révèle que la fraction n° 1 est un mélange riche en ester méthylique de II. La fraction n° 3 cristallise et le produit est recristallisé dans l'éther. On obtient 0,25 g d'aiguilles fondant à 102°C. On attribue, après RMN, la structure XXI (sous forme d'ester méthylique).

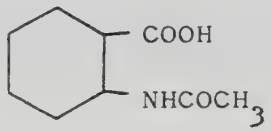
XXI

Acide (N-acétylamino)-1 cyclohexane carboxylique

./.

La fraction n° 2 est un mélange d'esters méthyliques de II et XXI.

Le produit minoritaire qui accompagnait au départ l'ester méthylique de XXI n'a pu être caractérisé autrement que par son spectre de masse, qui est assez proche de celui du composé principal. On peut éventuellement proposer la structure XXII pour ce composé, acide (N-acétylamino)-2 cyclohexane carboxylique.



XXII

Caractérisation de l'ester méthylique de XXI

- F = 102°C (éther)

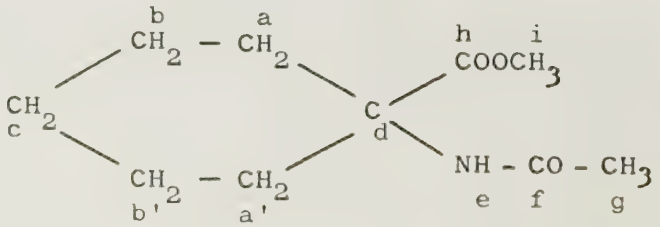
- S.M. (ionisation chimique NH_3)

m/e	Attribution
217	$P + NH_4$
200	$P + H$
168	$P - CH_3O$
140	$P - COOCH_3$
98	$P - COOCH_3 - COCH_3 + H$

- RMN ($CDCl_3$)

^1H

Protons	Ha, a'	Hb, b', c	He	Hg	Hi
δ (ppm)	2(m)	1,6(m)	6(s)	2,05(s)	3,8(s)
Nombre	4	6	1	3	3



^{13}C

Protons	Ca,a'	Cb,b'	Cc	Cd	Cf	Cg	Ch	Ci
δ (ppm)	32	22	25	59	170	23	174	52
Nature	$-CH_2-$	$-CH_2-$	$-CH_2-$	-C-N	c = o	$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}$	c = o	CH_3-O

Caractérisation de l'ester méthylique de XXII

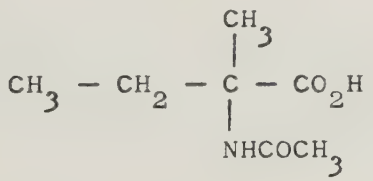
- S.M. (ionisation chimique NH_3)

m/e	Attribution
200	P + H
168	P - OCH_3

. Diméthoxy-2,2 butane (0,15 mole)

Le diméthoxy-2,2 butane est préparé selon (4). En 1,7 heure l'absorption de gaz est de 0,26 mole et le mélange jaune orangé contient 44 mmoles d'acide. L'analyse directe en CPG met en évidence 2 produits principaux. Ces produits sont étudiés en couplage S.M./CPG. Le dosage des acides aminés totaux est fait par les méthodes B et C et les résultats sont concordants.

On identifie ainsi l'ester méthylique de II et on attribue à l'autre produit sur la base de son spectre de masse et de son comportement en CPG, la structure XXIII (sous forme ester méthylique).



XXIII

N-acétyl isovaline

- S.M. de l'ester méthylique de XXIII (ionisation chimique NH_3)

m/e	Attribution
191	P + NH_4
174	P + H
142	P - CH_3O
114	P - $COOCH_3$
72	P - $COOCH_3$ - CH_2CO + H

VI. CARBONYLATIONS D'AMIDES INSATURES

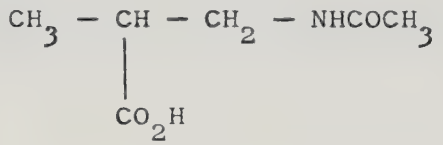
∘ Carbonylation de l'allyl acétamide

L'allyl acétamide est préparé en traitant l'allyl amine par 3 équivalents d'anhydride acétique pendant 1 heure au bain-marie, puis fractionnement sous 2,6 kPa (Eb = 111-112°C ; 90 %).

On a effectué deux essais dans les conditions figurant au tableau 27.

Essai 1 (50 mmoles)

On obtient après réaction une solution brun foncé qui contient 25 mmoles d'acide. Les produits de réaction sont traités et dosés par la méthode B ; les esters sont comparés à des échantillons authentiques en CPG. On identifie ainsi les esters de III et de XXIV.



XXIV

Acide (N-acétylamino)-3 isobutyrique

Essai 2 (100 mmoles)

Le mélange réactionnel contient 39 mmoles d'acide. Les acides aminés sont dosés par la méthode B. Les esters sont également analysés par couplage S.M./CPG. Les masses observées sont en accord avec les structures III et XXIV.

- S.M. de l'ester propylique de XXIV (impact électronique)

m/e	Attribution
187	P
128	P - OPr

./.

• Carbonylation du cyclohexenyl-1 acétamide

Le cyclohexenyl-1 acétamide est préparé suivant (5). Les 3 essais ont été réalisés dans les conditions figurant au tableau 28.

Essai 1 (55 mmoles)

On opère dans 250 ml d'acétate d'éthyle en présence de 0,28 mole d'eau. On note une très faible absorption. L'analyse CPG permet de mettre en évidence et doser la cyclohexanone formée.

Essai 2 (50 mmoles)

On opère dans 250 ml de dioxanne en présence de 0,5 mole de propanol. Par CPG, on constate une conversion totale de l'enamide et la formation de cyclohexanone. Le mélange réactionnel contient 9 mmoles d'acide et on met en évidence par CPG la présence de 2 produits qui sont étudiés par couplage S.M./CPG. Les résultats observés sont en accord avec les structures esters propyliques de XXI et XXII (m/e = 227). Le dosage total de XXI et XXII est fait suivant la méthode B.

Essai 3 (87 mmoles)

On opère dans 150 ml de dioxanne séché sur tamis 4 Å. On note l'absorption de 0,16 mole de gaz en 4 heures et on dose 15 mmoles d'acide. On dose la cyclohexanone formée par CPG ainsi que les esters de XXI et XXII après traitement par la méthode B.

./.

BIBLIOGRAPHIE

(1) R.F. ADAMS
J. Chromatog. 1974, 189

(2) H. ADKINS, B.H. NISSEN
J. Am. Chem. Soc. 44, 2749 (1922)

(3) V.B. LUSHCHIK, S.S. SKOROKHODOV
Zh. Vses. Khim. Obshchest. 1969, 354 ; C.A. 71, 80848m (1969)

(4) N.B. LORETTE, W.L. HOWARD, J.H. BROWN
J. Org. Chem. 24, 1731 (1959)

(5) S. JULIA, G. BOURGERY
C.R. Acad. Sc. Paris, t 264 p 333 (1967)

(6) D. SAVOSTIANOFF
Thèse - Faculté des Sciences - Paris

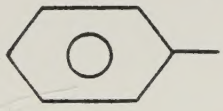
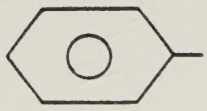
REPERTOIRE

I	N-acétyl glycine
I E	N-acétyl N-éthyl glycine
I B	N-benzoyl glycine
II	N-acétyl alanine
II E	N-acétyl N-éthyl alanine
II B	N-benzoyl alanine
III	Acide N-acétyl amino-2 butyrique
IV	N-acétyl norvaline
V	N-acétyl norleucine
VI	N-acétyl pseudoleucine
VII	N-benzyl acétamide
VIII	N-acétyl phényl-glycine
IX a	N-acétyl alloisoleucine
IX b	N-acétyl isoleucine
X	N-acétyl valine
XI	N-(isobutényl-1) acétamide
XII	N-acétyl leucine
XIII	Acide N-acétyl iminodiacétique
XIII B	Acide N-benzoyl iminodiacétique
XIII H	Acide N-hexanoyl iminodiacétique
XIII L	Acide N-lauroyl iminodiacétique
XIII S	Acide N-stéaroyl iminodiacétique
XIV	Acide (N-acétylamino)-2 tétradécanoïque

./.

XV	Acide acétoxy-5 (N-acétylamino)-2 pentanoïque
XVI	Acide (N-acétylamino)-2 cyano-4 butanoïque
XVII	Acide (N-acétylamino)-2 cyano-5 pentanoïque
XVIII	N-acétyl lysine
XIX	N-acétyl phényl-alanine
XX	N-acétyl α-méthyl-alanine
XXI	Acide (N-acétylamino)-1 cyclohexanecarboxylique
XXII	Acide (N-acétylamino)-2 cyclohexanecarboxylique
XXIII	N-acétyl isovaline
XXIV	Acide (N-acétylamino)-3 isobutyrique

STRUCTURE DES α-AMINO-ACIDES

Glycine	H -	
Alanine	CH_3 -	
Norvaline	$CH_3 - CH_2 - CH_2$ -	
Valine	$CH_3 - \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle \vert}{CH}}$ -	
Leucine	$CH_3 - \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle \vert}{CH}} - CH_2$ -	
(Allo) isoleucine	$CH_3 - CH_2 - \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle \vert}{CH}}$ -	$-\underset{\displaystyle NH_2}{\overset{\displaystyle \vert}{CH}} - CO_2H$
Norleucine	$CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2$ -	
Pseudoleucine	$CH_3 - \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle \vert}{\underset{\displaystyle \vert}{C}}}}$ -	
Phényl-glycine		
Phényl-alanine	 CH_2 -	
Ornithine	$H_2N - CH_2 - CH_2 - CH_2$ -	
Lysine	$H_2N - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2$ -	
Acide glutamique	$HO_2C - CH_2 - CH_2$ -	